(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2005 年9 月15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 2005/085214 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 249/06, A61K 31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P 1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004379

(22) 国際出願日: 2005年3月7日(07.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-063243 2004 年3 月5 日 (05.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD) [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

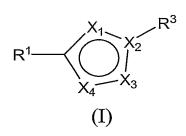
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川元 博 (KAWAMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つ くば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 伊藤 智 (ITO, Satoru) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つ くば研究所 Ibaraki (JP). 佐藤 淳志 (SATOH, Atsushi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有 製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 永富 康司 (NAGATOMI, Yasushi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つ くば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 平田 ゆかり (HIRATA, Yukari) [JP/JP]; 〒 3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式 会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 木村 敏史 (KIMURA, Toshifumi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 鈴 木元太郎 (SUZUKI, Gentaroh) [JP/JP]; 〒3002611 茨 城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば 研究所 Ibaraki (JP). 佐藤 啓生 (SATO, Akio) [JP/JP]; 〒 3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会 社 つくば研究所 Ibaraki (JP). 太田 尚 (OHTA, Hisashi)

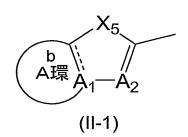
[続葉有]

(54) Title: DIARYL-SUBSTITUTED FIVE-MEMBERED HETEROCYCLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジアリール置換複素 5 員環誘導体



(57) **Abstract:** A compound represented by the formula (I): [wherein X_1 represents oxygen, etc.; X_2 represents nitrogen, etc.; X_3 represents nitrogen, etc.; X_4 represents nitrogen, etc.; X_4 represents the formula (II-1): (A) ring A (wherein X_5 represents sulfur, etc.; A_1 represents carbon, etc.; A_2 represents nitrogen, etc.; and ring A represents phenyl, etc.)] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. They have mGluR1 inhibitory activity and are useful in the prevention or treatment of convulsion, acute pains, inflammatory pains, chronic pains, brain disorders such as brain infarction or transient cerebral ischemic attack, mental function disorders such as schizophrenia, anxiety, drug dependence, Parkinson's disease, or gastrointestinal disorders.



b...A RING

[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP).

- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR-MACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

─ 国際調査報告書

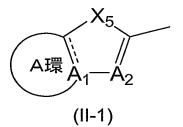
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、mGluR1阻害作用を有し、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性 疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不 安、薬物依存及、パーキンソン病又は胃腸障害の予防又は治療に有用である式 (I)

$$R^1$$
 X_1 X_2 X_3 X_4 X_3 X_4 X_3

[式中、 X_1 は酸素原子等を示し、 X_2 は窒素原子等を示し、 X_3 は窒素原子等を示し、 X_4 は窒素原子等を示し、 R^1 は式(II-1)



(式中、 X_5 は硫黄原子等を示し、 A_1 は炭素原子等を示し、 A_2 は窒素原子等を示し、A類はフェニル基等示す)]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

明細書

ジアリール置換複素 5 員環誘導体

技術分野

本発明はジアリール置換複素5員環誘導体に関する。

5 背景技術

グルタミン酸は中枢神経系において、興奮性伝達を媒介している神経伝達物質である。グルタミン酸は、種々の神経伝達作用に加えて神経細胞の生存と死、分化及び増殖、神経及びグリア細胞の発達、成熟あるいは発達脳の神経伝達効率の可塑的な変化といった多くの重要な脳機能に関係している(例えば、アニュアルレビュー オブ バイオフィジックス アンド バイオモレキュラー ストラクチャー(Annual Review of Biophysicsーand Biomolecular Structure)、23巻、319頁(1994年)等参照)。

薬理学的、分子生物学的研究により、ほ乳類の中枢神経系のグルタミン酸受容体は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体とメタボトロピックグルタミン酸受容体(以下、「mGluR」という)の2種類に分類されている。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体は、異なるサブユニット蛋白の複合体からなり、リガンドの結合により開閉されるイオンチャンネルである。一方、mGluRはGTP結合蛋白に共役し、GTP結合蛋白を介して細胞内セカンドメッセンジャーの産生あるいはイオンチャンネルの活性を調節して作用を示す(例えば、ブレイン リサーチ レビューズ(Brain Research Reviews)、26巻、230頁(1998年)等参照)。

これまでの研究によりmGluRは、mGluR1万至8の異なる8種類のサブタイプとして存在することが報告されている。これらは、アミノ酸配列の相同 性、シグナル伝達、薬理学的特性により、3つのサブグループに分類される。細胞内シグナル伝達に対してグループI(mGluR1及び5)はホスホリパーゼ Cを活性化し、グループII(mGluR2及び3)及びグループIII(mGluR4、6、7及び8)はアデニレートシクラーゼ活性を調節することにより、サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP)のホルスコリン刺激による蓄積を

2

さらに各種受容体は、網膜に特異的に存在するmGluR6を除いて、脳・神経系の広い範囲に発現し、しかもそれぞれは特徴的な脳内分布を示し、それぞれの受容体が異なる生理的役割を果たしていると考えられている(例えば、ニューロケミストリー インターナショナル (Neurochemistry International)、24巻、439頁(1994年)及びヨーロピアンジャーナル オブ ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、375巻、277頁(1999年)等参照)。

また、前記式(I)と構造上近似する化合物としては、例えば、式(A)

$$(A)$$

5

10

20

で表わされる化合物が記載されている (例えば、WO03/051315号公 15 報参照。)

上記式(A)で表される化合物は、トリアゾール基の1位に結合した基がフッ素置換されたフェニル基である点において、本願発明に係る化合物と共通するが、該式(A)の有するトリアゾール基の4位に結合した基がピリジル基であるのに対して、本願発明に係る化合物(I)の有するトリアゾール環の4位に結合する基は、双環基である点において異なる。さらに、(A)で表わされる化合物は、mGluR5のモジュレーターであるのに対して、本発明に係る化合物(I)は、mGluR1阻害作用を示す化合物である点においても異なる。

発明の開示

そこで、本発明は、mGluR1阻害作用を有する新規物質を提供することを25目的とする。

本発明者らは、特定のジアリール置換複素 5 員環誘導体がmGluR1阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、上記目的を達成するために、下記 (1) ~ (20) 記載 の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

5 (1)式(I):

$$R^{1} \underbrace{ \left(\begin{array}{c} X_{1} \\ X_{2} \end{array} \right) }_{X_{4}} R^{3}$$

$$(I)$$

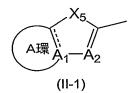
[式中、X₁は、酸素原子、窒素原子又はCR²を示し、

X₂は、窒素原子又は炭素原子を示し、

X。は、窒素原子又は炭素原子を示し、

10 X₄は窒素原子又は炭素原子を示し、

R¹は下記式(II-1):



(式中、 $-X_5$ -は、-S-又は $-A_4$ = A_3 -を示し、 A_1 は炭素原子又は窒素原子を示し、 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 のうちの任意の1又は2が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの2又は1が CR^4 を示し、

15

は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示す)を示し、

20 R⁴は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示し、

Α環は、置換基群 α からなる群より選択される置換基を 1 乃至 3 有していても

よい、以下の(1)又は(2)

- (1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した 若しくは不飽和の5又は6員環(該環は、1又は2のオキソ基で置換されて いてもよい)を示すか、或いは
- 5 (2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S及びOからなる群より 選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい、飽和した、部分 的に飽和した若しくは不飽和の5又は6員環(該環は、1又は2のオキソ基 で置換されていてもよい)を示し、

R²は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級ア 10 ルキルオキシカルボニル基及びトリアルキルシリル基からなる群より選択される 基を示し、

R³は、ハロゲン原子、低級アルキル基(該低級アルキル基はハロゲン原子で地 置換されていてもよい)、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基、ヒドロ キシ基及びアミノ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよ い、以下の(A)又は(B)の基

(A) フェニル基

15

(B) N、S及びOからなる群より選択されるへテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員の不飽和の若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。]で表わされる化合物(ただし、4-[5-(2-ナフタレニル)-1H-[1, 2, 4]
20 トリアゾール-3ーイル]ーピリジン、3-(1, 3ーベンゾジオキソールー5ーイル)-5-(2ーエチルフェニル)-1H-1, 2, 4ートリアゾール、6-[5-(4ーピリジル)-1H-1, 2, 4ートリアゾールー4ーイル]ーキノリン、3-(5ーフェニルー4H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル)ナフタレン-2ーオール、3-[5ーピリジン-4ーイルー1H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル)ナフタレンー2ーオール、3ー[5ーピリジンー4ーイルー1H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル)ー2ーメチルー2H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルトリアゾールー3ーイル]ーキノリン、3ーナフタレンー2ーイルー5ーフェニルー4H-[1, 2, 4]トリアゾール、3ーベンゾ[1, 3]ジオキソールー5ーイ

ルー1-メチルー5-o-トリルー1H- [1, 2, 4]トリアゾール、5- $(5-7x=\mu - 4H-[1, 2, 4]$ トリアゾール $-3-4\mu$) イソベンゾフ ランー1,3-ジオンである化合物は除く。)又はその薬学的に許容 される塩。 置換基群 α:低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原 子、アリール基、ジ低級アルキルアミノ基(該ジ低級アルキル基どうしが互いに 結合して、これらが窒素原子と一緒になって、5万至7員の脂肪族へテロ環を形 成してもよく、また、該脂肪族へテロ環を構成する炭素原子の1つが酸素原子で 置き換わっていてもよい)、低級アルコキシ基、オキソ基、低級アルキルオキシ カルボニル基、アルカノイルオキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基で置 換されていてもよく、また、該低級アルキル基が分岐の低級アルキル基である場 合には、分岐したアルキル基どうしが互いに結合して、炭素数3万至6のシクロ アルキル基又はシクロアルキレン基を形成していてもよく、該低級アルキル基が 分岐の低級アルキル基である場合には、分岐したアルキ基どうしが互いに結合し て、炭素数3乃至6のシクロアルキル基(該シクロアルキル基は、低級アルキル 基、ヒドロキシ基、アラルキル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい) また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、 該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよ い。)、シクロアルキル基(該シクロアルキル基を構成する任意の炭素原子の1 つが、酸素原子で置き換わっていてもよい)、低級アルキルオキシ基、 ハロゲン 原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホ ニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低 級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、 アミノ基及びヒドロキシ基

(2)式(I)が、式(I-1):

$$R^{1}$$
 R^{1}
 N
 R^{3}
 $(I-1)$

5

10

15

20

25

、式(I-2):

$$R^1$$
 N
 N
 R^3
 $(I-2)$

、式(I-3):

$$R^1$$
 N
 N
 R^3
 R^2
 $(I-3)$

5 又は式 (I-4):

$$R^1$$
 N
 N
 N
 R^3
 $(I-4)$

[式中、各記号は前記に同じ]である前記(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) R¹が、式(II-A):

10

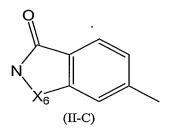
[式中、各記号は前記に同じ]である前記(1)又は(2)に記載の化合物又は その薬学的に許容される塩。

(4) 式 (II-A) 中の式 (II-B)

$$A_4 = A_3$$
 $A_1 - A_2$
(II-B)

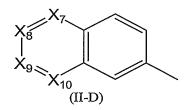
15 がフェニル基である請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- (5) A環が、A環の構成原子として窒素原子を少なくとも1つ有する前記(3) 又は(4) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 - (6)式(II-A)が、式(II-C)



5 又は式(II-D)

10



[式中、 X_6 は CH_2 又はCH=CHを示し、 X_7 乃至 X_{10} は、 X_7 乃至 X_{10} のうち、一つが窒素原子であり、残りが炭素原子を示す]で表される基(該基は、A環が有していてもよい前記置換基群 α より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい)である前記(3)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- (7)式(II-A)が式(II-C)であある前記(6)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (8)式(II-A)が式(II-D)である前記(6)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (9)式(I)が、式(I-1)又は式(I-4)である前記(1)、(2)、
 (3)又は(4)に記載の化合物(ただし、R¹が置換された又は無置換のナフチル基である場合を除く)又はその薬学的に許容される塩。
 - (10)式(I)で表される化合物が、前記式(I)で表される化合物が、 5-メチルー1-フェニルー4-(キノリンー6-イル)-1H-[1, 2,
- 20 3] トリアゾール、

5-メチルー4-(1-オキソーインダンー5-イル)-1-フェニルー1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、

5-メチルー4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニルー

- 1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 4-(1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,
- 2,3]トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-イ
- 5 ル) -1H[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 5-メチルー4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチルー1H-[1, 2,
 - 3] トリアゾール、
 - 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソー4H-ク
 - ロメンー7ーイル) -5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリア
- 10 ゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルーキノ
- 15 4-(1, 3-ジオキソー2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イ
 - (1, 1) (1, 2, 3) トリアゾール、
 - 4-(1,3-ジオキソー2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドー
 - ルー5ーイル) -5ーメチルー1ーフェニルー1 Hー [1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 4-(2, 2-i) $\sqrt{2}$ \sqrt
 - 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルーイミ
 - ダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-4ル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 5-メチル-4-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)-1-フェニル-
- 25 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7ルオロピリジン<math>3-7ル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]ト
 - リアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリア
 - ゾール、
 - 4-(3, 4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザーアントラセン-6-イ

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

- ル) -1-(2-7)ルオロピリジン3ーイル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-7ルオロピリジン3-7ル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-7ルー1H-[1, 2, 3]トリアゾー
- 5 ル、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン3-イル) -4-7 インキノリン-7-7 ーイル-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-7ソキノリン-3-7ル-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2, 2-5)メチル-1-7キ ソーインダン-5-7ル) -5-7チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル) -5-7チル-4-(2-7)チルーキ ノリン-6-7ル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(6-2)00-1-[1, 5] ナフチリジン-2-4ル) -4-(2-7)ルオロ
- - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(5, 6, 7,
 - 8ーテトラヒドロー [1, 5] ナフチリジンー 2 ーイル) -1 Hー [1, 2,
 - 3] トリアゾール、
 - 4-(5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロー[1, 5] ナフチリジ
- 20 ν 2 2 4 1 -

 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-
- 25 1 オキソインダン 5 イル) 1 H [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル $-4-((2R^*)-$ メ
 - チルー1-オキソインダンー5-イル) -1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2S*)-メ
 - チルー1ーオキソインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

- 5 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシキノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(2-tert-ブチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー<math>1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 10 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(1-オキソーインダン-2-スピロ-1 $^{'}-$ シクロブタン-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(2-ジメチルアミノーキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー [1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(1-オキソーインダン-2-スピロ-1 $^{'}-$ シクロプロピル-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 20 4-(2-7)プロピルー1-オキソーイソインドリンー5-7ル) -1-(2-フルオロピリジン-3-7ル) -5-メチルー1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3)トリアゾール、インダン-5-7ル) -5-3
- 25 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-4-(2-+)ルホリン-4-7ルーキノリン-6-7ル)-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、4-(3-メチル-4-オキソ-4 H-クロメン-7-7ル)-1-(2-7)オロピリジン-3-7ル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-4-(2-(4-メチルピペラジ

ンー1ーイル) ーキノリンー6ーイル) ー5ーメチルー [1, 2, 3] トリア ゾール、

4-(2-7) (

5

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(5-3) 6, 7, 8-7トラヒドローナフタレン-2-7ル) -5-3 チルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-4-(2-メチル-10 1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、4-(2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-7ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-x+y-2-x+y)ル ボニルオキシーインダン-5-7ル) -5-x+y-1 **H** -[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル)-4-(2-7) ソプロピルーイミダゾ $\begin{bmatrix} 1, 2-a \end{bmatrix}$ ピリジン-6-7ル)-5-7チル-1 $H-\begin{bmatrix} 1, 2, 3 \end{bmatrix}$ トリアゾール、

- 20 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-3)キソ-4-2ドロキシーインダン-5-7ル) -5-3チル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、4-(2-2)クロプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 25 4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5ーイル) <math>-1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-7) (

- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3) チルー2-3 チルカル ボニルオキシー1-3 キソーインダン-5-7ル) -5-3 チルー1 H -1 [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-1)ドロキシ-2-1チ -1 ルー1-7キソーインダン-5-7ル) -5-7チルー1 Hー-1 [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキソーインダン<math>-5-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-((2R*) メトキシ-(2S*) メチル-1-オキソインダン-5- イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1,
- 15 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-2) ロリジン-1-7ルーキノリン-6-7ル) -5-3 チルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4-メチル-91 -72 -71 -71 -71 -72 -72 -73 -74 -75 -77 -7
- 20 ゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-5-イル)-4-(1-3)+ソー2-メチルーインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(1-オキソ-1 H-7インデン-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

- (2-7)ルオロピリジン-5-4ル) -5-4チル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(ベンズチアゾール-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 5 4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソー4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 5-メチルー4-(3-メチルー4-オキソー4H-クロメンー7-イル) ー 1-(ピリジンー3-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-(2-メタンスルホニルーキノリン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-[(2-イソプロピルーメチルーアミノ) -キノリン-6-イル] -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソー6-メチルー5,
 - 6, 7, 8-テトラヒドローナフタレン-2-イル) -5-メチル-1H-[1,
- 20 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) 1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(2-7) (
- 25 アゾール、
 - 4-(2-tert-ブチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(2-エチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1-(2-フル

→ オロピリジンー3ーイル)ー5ーメチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール、 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-4-オキソー 4H-0 ロメンー 7-1 ル) -5-1 チルー 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(3-3)

- 4-ジヒドローキナゾリン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]ト5 リアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(3-7)ルー4-オキソ-3. 4-ジヒドローキナゾリンー6-イル) -5-メチルー<math>1H-[1, 2, 3]ト リアゾール、
- 10 メチルーエチル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル] -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-7チルー (2.3-ジメチルー 4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-7-イル) -5-メチル-1H-
- 15 [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(2-イソプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソーク
- 20 1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-4- ((3R*)-メチル-4-オ キソークロマンー7ーイル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、 1 - (2 - 7) ルオロピリジン-3 - 7 ル) -4 - ((3 S) - 7) ーメチル-4 - 7キソークロマンー7ーイル) -5ーメチルー1 H - [1, 2, 3] トリアゾール、 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソーイソインドリ
- ン-5-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、 25 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1 H $-\{1, 2, 3\}$ トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ

[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソー3, 4, -ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1

5 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-7)ロピルー 1-オキソーイソインドリン-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、 4-(2-ベンジル-1-オキソーイソインドリン-5-7ル) -1-(2-7ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

10 $4-(2-\nu)$ $2-\nu$ $1-\nu$ $1-\nu$ 1-

4-(2-シクロプロピルメチルー1-オキソーイソインドリンー5ーイル) ー 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチルー1H-[1, 2, 3]

15 トリアゾール、

4-(2-7) インブチル1-3キソーイソインドリン-5ーイル) -1-(2-7) ルオロピリジン-3ーイル) -5ーメチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、1-(2-7)ルオロピリジン-3ーイル) -5ーメチル-4ー(3ーメチル-4ーオキソー4 H-ピラノ[2, 3-b] ピリジン-7-イル) -1 H-[1, 2]

20 2, 3] トリアゾール、

25 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(1a-メチル-2-オキソ-1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロパ [b] ナフタレン-5-7ル) -1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、4-(2-メチル-1-オキソ-7イソキノリン-6-7ル) -1-(2-7ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、

- 4-(2-x+y-1) = 4-(2-x+y-1) =
- $4-(2-\lambda + \nu 1-\lambda + \nu 3, 4-\nu + \nu 1\nu 6-\lambda + \nu 6-\lambda + \nu 1-(2-\nu + \nu 1\nu 3-\lambda + \nu 1\nu 1)$ 5 $1-(2-\nu + \nu 1\nu 1\nu 1)$ $1-(2-\nu + \nu 1\nu 1)$ $1-(2-\nu + \nu 1)$ $1-(2-\nu + \nu 1)$
 - ([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 5-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-
- 10 (2-フルオロピリジン-3-イル) -4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

 - 4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソーイソインドリン-5-
- 15 イル) -1-(4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- - 1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メチル-4-(2-(2-))ドロキシー 2-メチループロピル)-キノリン-6-イル)-1 H-[1, 2, 3]トリア ゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25

(11)式(I)で表される化合物が、1-(2-7)ルオロピリジン-3-4ル)-5-メチル-4-(1-オキソインダン-2-スピロ-1 $^{'}-$ シクロプロピル-5-4ル)-1 H- [1, 2, 3] トリアゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- (12)式(I)で表される化合物が、4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5-7ル) -1-(2-7)ルオロピリジンー3-7ル) 5-3 チルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 5 (13)式(I)で表される化合物が、4-(2-イソプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (14)式(I)で表される化合物が、1-(2-7)ルオロピリジン-3-710 ル)-5-メチル-4-(2-7)ロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1 H-[1, 2, 3]トリアゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 - (15) 式(I) で表される化合物が、 $4-(2-\nu)$ クロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(2-フルオロベンゼン-3-イル) -5-メチルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記(1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 - (16) 式(I) で表される化合物が、4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5-7ル)-1-(2,4-5)プルオロフェニル)-5-4メチルー1 Hー[1,2,3]トリアゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 - (17)式(I)で表される化合物が、4-(2-(2, 2-i))フルオロエチル) -1-iオキソーイソインドリンー5-iイル) -1-(4-i) に対すロフェニル) -5-iメチルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾールである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- - (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15

20

(19)式(I)で表される化合物が、4-(2-(2-))にはロキシー2-メ

チループロピル)ー1ーオキソーイソキノリンー6ーイル)ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー5ーメチルー1 Hー [1, 2, 3]トリアゾールである前記 (1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(20) 式(I) で表される化合物が、1-(4-7)ルオロフェニル)-5-4メチル-4-(2-(2-1) ドロキシー2-1 メチループロピル)-4 アント 6-1 アンドロー 1 (1) 記載の化合物 アはその薬学的に許容される塩。

5

10

15

20

25

上記(1)~(20)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、mGluR1阻害作用を有する。すなわち、本発明は、(1)~(20)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩からなるmGluR1阻害剤を提供する。

グループ I に選択的な作働薬である3,5-dihydroxyphenyglycine (以下DHPGという) は脳室内に投与されたとき、痙攣を生ずることが報告されている (例えば、ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ (Journal of Neuroscience Research)、51巻、339頁(1998年)等参照)。

一方、mGluR1選択的拮抗薬を用いた試験では、抗痙攣薬の作用評価に汎用されているpentylenetetrazole誘発痙攣モデルにおいてRS-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid (以下AIDAという)が用量依存的な抗痙攣作用を示すこと (例えば、ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology、37巻、1465頁(1998年)等参照)に加えて、遺伝的に易痙攣性を示すマウス及びラットにおいて音刺激誘発痙攣に対して抑制作用を示す (例えば、ヨーロピアンジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、368巻、17頁(1999年)等参照)と報告されている。さらに、他の選択的拮抗薬であるLY456236がヒトの痙攣のモデルとして知られている扁桃核キンドリングラットで痙攣持続時間およびその度合いを低下させると報告されている(例えば、ニューロファーマコロジー(Neuropharmacology)、43巻、308頁(2002年)等参照)。

これらの知見は、mGluR1阻害剤が痙攣の予防又は治療に有用であることを示唆する。

従って、mGluR1阻害作用を有する上記(1)~(20)記載の化合物は 又はその薬学的に許容される塩は、痙攣の予防又は治療に有効であると考えられ る。

5

また、DHPGを脊髄腔内に投与したとき、ラットにおいて、機械刺激に対する 異痛および疼痛過敏または温熱刺激に対する疼痛過敏が生じる(例えば、ニューロリポート(Neuroreport)、9巻、1169頁(1998年)等参 照)。

一方、拮抗薬を用いた検討においては、脳内にAIDAを投与した場合に、痛覚 関値が上昇すること(例えば、ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス(The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeu tics)、281巻、721頁(1997年)等参照)、脊髄腔内へのAID 15 Aの投与によって脊髄損傷痛覚過敏モデル(例えば、ジャーナル オブ ニュー ロトラウマ(Journal of Neurotrauma)、19巻、23 頁(2002年)等参照)および関節炎モデル(例えば、 ザ ジャーナル オ ブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス(T he Journal of Pharmacology & Experim 20 ental Therapeutics)、300巻、149頁(2002年) 等参照)等の持続的疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示す。

これらの知見は、mGluR1阻害剤が、急性疼痛のみならず炎症性疼痛や慢性疼痛に対して、鎮痛作用を有する可能性を示唆する。

従って、mGluRl阻害作用を有する上記(1)~(20)の化合物又はそ 25 の薬学的に許容される塩は、急性疼痛、炎症性疼痛又は慢性疼痛の予防又は治療 に有用であると考えられる

また、一過性全脳虚血ー再灌流モデルにおいて認められる海馬の遅発性神経細胞死に対するAIDAの抑制作用(例えば、 ニューロファーマコロジー(Neuropharmacology)、38巻、1607頁(1999年)及び

ニューロサイエンス レターズ (Neuroscience Letters)、293巻、1頁 (2000年) 等参照)、mGluR1選択的拮抗薬 (3aS,6aS) -6a-naphtalen-2-ylmethyl-5-methyliden.—hexahydro-cyclopenta[c]furan-1-one(以下、「BAY36-7620」という)による、ラット硬膜下出血モデルにおける大脳皮質梗塞容積の減少作用(例えば、ユーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、428巻、203頁(2001年)等参照)および他の選択的拮抗薬R128494では、ラット中大脳動脈結紮モデルにおける梗塞給容積の減少(例えば、ニューロファーマコロジー(Neuropharmacology)、43巻、295頁(2002年)等参照)が見られる。

5

10

15

20

25

これらの知見は、mGluR1阻害剤が、脳梗塞或いは一過性脳虚血発作等の 脳障害に対する保護作用を有する可能性を示唆する。

従って、mG1 uR1阻害作用を有する上記(1)~(20)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、脳梗塞或いは一過性脳虚血発作等の脳障害の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、DHPGを脳側坐核内に投与することにより自発運動量の増加が認められ、その作用はドパミン受容体刺激薬を投与した際の反応に類似しており(例えば、ヨーロピアン ジャーナル オブ ニューロサイエンスEuropean Journal of Neuroscience)、13巻、2157頁(2001年)等参照)、さらに、例えば、サイコファーマコロジー(Psychopharmacology)、141巻、405頁(1999年)等には、DHPGを脳側坐核内に投与した際、実験的動物モデル及び統合失調症患者で認められるプレパルスインヒビション障害が生じている。DHPGにより生じたこれらの反応は、いずれもアポモルヒネを始めとするドパミン受容体刺激薬或いはアンフェタミン、メタンフェタミン等のドパミン遊離薬で認められる反応に類似している。一方、既存の抗精神病薬は、過剰に興奮したドパミン神経を抑制することにより作用を発現するものと考えられる。

DHPGによってドパミン刺激作用と類似の反応が認められたことは側坐核に

おけるmGluR1及UmGluR5の精神機能障害への関与が示唆され、mGluR1 UR1 UR1

従って、mGluR1阻害作用を有する上記(1)~(20)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、統合失調症等の精神機能障害の予防又は治療に有用であると考えられる。

5

15

25

また、薬剤の抗不安作用を検出可能な評価系として汎用されているラットを用いたVogel型葛藤試験において、選択的拮抗薬R128494が罰を伴う飲水を増加させたとの報告がある(例えば、ニューロファーマコロジー(Neuropharmacology)、43巻、295頁(2002年)等参照)。

10 この知見は、mGluR1阻害剤が抗不安作用を有する可能性を示唆している。 従って、上記(1)~(20)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、不 安の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、先に記載した非特許文献16では、mG1uR1選択的拮抗薬であるBAY36-7620が、NMDA受容体拮抗薬であるMK-801により促進される脳内自己刺激を抑制するとの記載がある。NMDA受容体拮抗薬は、その多くが依存性を生じると臨床的に明らかになっていることから、本試験系はMK-801による依存性の一部を反映しているモデルと考えられている。

これらの知見は、mGluR1受容体の選択的拮抗薬は、薬物依存の予防又は 治療薬になる可能性を示唆する。

20 従って、上記(1)~(20)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、薬物依存の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、ラットの視床下核を含んだ脳スライスを用いて細胞外電位を記録した試験において、DHPGの局所適用により活動電位の発生頻度の増加が観察されている(例えば、ブレイン リサーチ (Brain Research)、766巻、162頁(1997年)参照)ことから、mGluR1またはmGluR5により視床下核の活性化が生じると示唆されている。視床下核の興奮は、パーキンソン病の特徴であることはよく知られていることである。

これらの知見は、mGluR1阻害剤は、パーキンソン病の予防又は治療薬になる可能性を示唆する。

従って、上記(1)~(20)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、パーキンソン病の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、逆流性食道炎(GERD)は最も一般的な上部消化管障害である。現在の薬物療法は胃酸分泌の抑制あるいは食道内での胃酸中和を目的としている。逆流に関わる主なメカニズムは下部食道括約筋の慢性的な緊張低下によるとこれまで考えられていた。しかしながら、例えば、ガストロエンテロール クリニカルノース アメリカ(Gastroenterol Clin.North Am.)、19巻、517頁-535頁(1990年)の報告では、下部食道括約筋の一時的弛緩(TLESRs)すなわち嚥下以外で生じる弛緩、によりほとんどの逆流エピソードが生じていることが示されてきている。さらに、GERD患者における通常の胃酸分泌は正常であることも見出されてきている。

下部食道括約筋(LES)は間歇的に弛緩しやすい。その結果、括約筋の弛緩時には機械的バリアが暫定的に失われるため、胃液が食道内に流入できる、この現象を「逆流」と定義する。

下部食道括約筋の一時的弛緩を示す「TLESR」との単語はガストロエンテロロジー(Gastroenterology)、109巻(2)、601頁-610頁(1995年)に従った定義である。

「逆流」との用語は、胃から食道内に流入しうる胃液として定義する。なぜなら、このような状態では機械的バリアが一時的に失われているからである。逆流性食 20 道炎を示す「GERD」との単語はベイリヤーズ クリニカル ガストロエンテロロジー(Baillière's Clinical Gastroente rology)、14巻、759頁-774頁(2000年)に従った定義である。

上記の生理学的および病態生理学的な意義により、上記(1)~(20)の化 25 合物又はその薬学的に許容される塩は、胃腸障害の予防又は治療に有用であると 考えられる。

発明を実施するための最良の形態

5

10

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物

について説明する。

15

20

25

「アリール基」とは、炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、炭素数1万至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,1ージメチルプロピル基、1ーメチルブチル基、2ーメチルブチル基、1,2ージメチルプロピル基、3ーメチルペンチル基、1,1ージメチルブチル基、3ーメチルペンチル基、1,1ージメチルブチル基、1,2ージメチルブチル基、2,

10 2ージメチルブチル基、1,3ージメチルブチル基、2,3ージメチルブチル基、3,3ージメチルブチル基、1ーエチルブチル基、2ーエチルブチル基、1,2,2ートリメチルプロピル基、1ーエチルー2ーメチルプロピル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基を意味し、例 えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、 シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「低級アルキルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、secーブトキシ基、tertーブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子 等を意味する。

「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、secーブチルアミノ基又はtertーブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基により ジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、 ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が 挙げられる。

5

10

15

20

25

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニル基」とは、ヒドロキシ基中の水素原子が、前 記アルカノイル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エ トキシカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、secーブチルカルバモイル基、tertーブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、前記低級アルキル基でモノ 置換されたカルバモイルアミノ基を意味し、例えば、メチルカルバモイルアミノ 基、エチルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基等が挙げ られる。

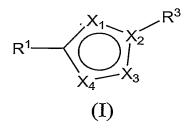
「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイルアミノ基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、エチルメチルカルバモイルアミノ基、エチルイソプロピルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した 基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホ ニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、等が挙げられる。

「トリアルキルシリル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基で、トリ

置換されたシリル基を意味し、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル 基等が挙げられる。

本発明に係る前記式(I)についてさらに具体的に開示するため、式(I)



5 において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

 X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、これらのうち、窒素原子又は CR^2 が好ましく、 CR^2 がより好ましい。

R²は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基又はトリアルキルシリル基を示し、これらのうち、

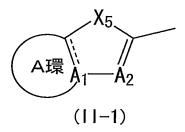
10 水素原子、シアノ基又は低級アルキル基が好ましく、シアノ基又は低級アルキル 基がより好ましい。

 X_2 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_2 としては、窒素原子であることが好ましい。

 X_3 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_3 としては、窒素原 15 子であることが好ましい。

 X_4 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_4 としては、窒素原子であることが好ましい。

R¹は、式(II-1)



20 で表される基を示す。

前記式(II-1)中の式(II-10)

$$X_5$$
 A_1
 A_2

 $(11-10) \cdot$

で表される基について説明する。

A,は、炭素原子又は窒素原子を示す。

 $-X^{5}$ -は、-S-又は $-A_{4}$ = A_{3} -を示す。

5 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 の うち、任意の1又は2が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの1又は2が CR^4 を示す。

R⁴は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示す。

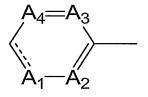
前記式(II-1) 又は(II-10) 中の

10

15

は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示し、二重結合である場合が好ましい。

以上より、式 (II-10) としては、式 (II-A)



(II-A)

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物が好ましく、具体的には、例えば、下記式(II-11)

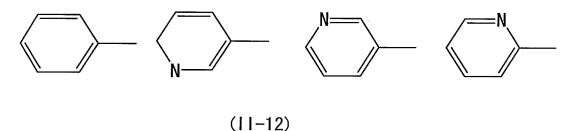
$$\begin{array}{c|c}
S & S & \\
N & N & N \\
N & N & N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
N & N & N & N \\
N & N & N & N
\end{array}$$

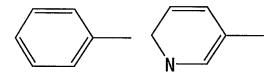
$$(11-11)$$

で表される基が挙げられ、これらのうち、

式(II-12)



5 で表される基が好ましく、下記式 (II-13)



(11-13)

で表わされる基がより好ましい。

A環は、以下の(1)又は(2)

1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した若 10 しくは不飽和の5又は6員環を示すか、

或いは

2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S及びOからなる群より選択

されるヘテロ原子を環内に1万至3有していてもよい、飽和した、部分的に飽和 した若しくは不飽和の5又は6員環を示す。

A環としては、A環の構成原子として、窒素原子を少なくとも1つ有する環が 好ましい。

5 A環は、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアリール基で置換されていてもよく、また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルを、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよく、さらに、A環は1又は2のオキソ基で置換されていてもよい。

15 該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、イソ プロピル基等が好適である。

A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。

該シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、 20 シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

該置換基の「ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基」としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシー1-メチルエチル基等が好適である。

該置換基の「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」としては、例えば、 25 クロロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基等が好適 である。

該置換基の「アリール基で置換された低級アルキル基」としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等が好適である。

該置換基の「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シク

10

ロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

該置換基の「低級アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が好適である。

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素 5 原子等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、 エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基が好適である。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が好適である。

また、該ジ低級アルキルアミノ基には、同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5万至6員のヘテロ環を形成する場合も含まれ、さらに、該5万至6員のヘテロ環を構成する任意のメチレン基の1つが、O、N又はSで置換されていてもよい。

15 該メチレン基がNで置換されている場合には、Nはさらに、低級アルキル基で 置換されていてもよい。

該5乃至6員のヘテロ環としては、例えば、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、4-メチルピペリジン-1-イル基、4-エチルピペリジン-1-イル基、4-エチルピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が好適である。

20 該置換基の「アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロピオニル 基等が好適である。

該置換基の「アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル基、 エチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカ 25 ルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基等が好適で ある。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が好適である。

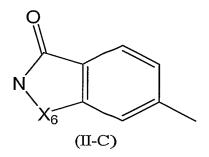
5

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、例えば、メ チルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバ モイルアミノ基等が好適である。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、例えば、ジメ チルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、エチルメチルカル バモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基等が好適である。

A環が置換基として、アルキル基及び低級アルキルオキシ基を有している場合には、該低級アルキル基と該低級アルキルオキシ基とが一緒になって、5又は6員のヘテロ環を形成していてもよい。

10 R¹としては、式(II-C)



又は式 (II-D)

$$X_9$$
 X_{10}
 $(II-D)$

[式中、 X_6 は CH_2 、 $CH=CH又はCH_2-CH_2$ を示し、 X_7 乃至 X_{10} は、 X_7 乃至 X_{10} のうち、一つが窒素原子であり、残りが炭素原子を示す]で表される基(該基は、A環が有していてもよい前記置換基群 α より選択される置換基を 1乃至3有していてもよい)が好ましく、具体的には例えば、キノリン-6-イル基、キノリン-7-イル基、イソキノリン-7-イル基、イソキノリン-6-イル基、2-メチルキノリン-6-イル基、イソキノリン-3-イル基、2-メ トキシキノリン-6-イル基、3-メトキシキノリン-6-イル基、2-ジメチルアミノキノリン-6-イル基、2-クロロ-3-エチル-キノリン-6-イル 基、2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル基、2-(4-メチルピペ

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379 31

ラジンー1ーイル)ーキノリンー6ーイル基、2ーピロリジンー1ーイルーキノ リン-6-イル基、2-メタンスルホニルーキノリン-6-イル基、2-イソプ ロピルーメチルアミノーキノリンー6ーイル基、2-(2-ヒドロキシー2-メ チループロピル)-1-オキソーイソキノリン-6-イル基、キノキサリン-6-イル基、1-オキソーイソインドリン-5-イル基、2-イソプロピルー 1-オキソーイソインドリン-5-イル基、2-(2,2-ジフルオロエチ ル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル基、2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル基、2-メチルー 1-オキソーイソインドリン-5-イル基、2-シクロプロピル-1-オキソー イソインドリンー5ーイル基、2ーエチルー1ーオキソーイソインドリンー5ー 10 イル基、2-(2-ヒドロキシー1-メチルエチル)-1-オキソーイソインド リンー5ーイル基等が挙げられる。

R³は、

20

- (A) フェニル基を示すか、或いは
- 15 (B) N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有す る5乃至6員の不飽和の、若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。

該R³は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキ ルオキシ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有して いてもよい。R³が該置換基を2又は3有する場合には、これらの置換基は、同 一又は異なっていてもよい。

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素 原子が好適である。

該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、イソ プロピル基等が好適である。

該置換基の「低級アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキ 25 シ基、イソプロピルオキシ基等が好適である。

以上より、該置換基を有していてもよいR³としては、例えば、

前記式(I)で表される化合物としては、

下記式 (I-A)

$$R^{1} \xrightarrow{N} R^{3} R^{1} \xrightarrow{N} R^{1} \xrightarrow{N}$$

[式中、各記号は前記に同じ]で表わされる化合物であることが好ましく、下記式 (I-B)

5 [式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物がより好ましく、前記式(I-1)

$$R^1$$
 N
 R^3
 $(I-1)$

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物がさらに好ましい。

ただし、前記(I) に記載の化合物のうち、4-[5-(2-ナフタレニ 10 ル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ーピリジン、3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(2-エチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール、6-[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾールー4-イル]ーキノリン、3-(5-フェニルー4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ナフタレン-2-オール、3-[5-ピリジン-4-イル-11,2,4]トリアゾール-3-イル]ーナフタレン-2-オール、5-(キノリン-2-イル)-2-(3-シアノーフェニル)ーテトラゾール、3-[5-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチル-2H-

[1, 2, 4] トリアゾールー3ーイル] ーキノリン、3ーナフタレンー2ーイ $\nu-5-7$ ェニ $\nu-4$ H -[1, 2, 4] トリアゾール、3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5ーイル-1ーメチル-5-oートリル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール、5-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) イソベンブフランー1、3-ジオンである化合物である場合が除かれ、さ らに、(I-B)及び(I-1)中の R^1 が置換された又は無置換のナフチル基 である場合を除く。

なお、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、R¹、R²、 R³、A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A環及び-----の好ましい態様は、いずれを 組み合わせてもよい。

本発明に係る化合物としては、より具体的には、例えば、

5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2,3] トリアゾール、

5-メチル-4-(1-オキソーインダン-5-イル)-1-フェニル-1H-

「1. 2. 3] トリアゾール、 15

5

10

5-メチルー4-(2-メチルベンゾチアゾールー5-イル)-1-フェニルー 1H-「1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (1 H - 7 V V - 1 V2、31トリアゾール、

- 20 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-イ ル) -1H[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 3] トリアゾール、

4- (3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-ク

- ロメンー7ーイル) -5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリア 25 ゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルーキノ リン-6 - - 1 + 1
 - 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-キノキサリン-6-

- (1, 1, 2, 3]トリアゾール、
- 4-(1, 3-ジオキソー2, 3-ジヒドロー<math>1H-イソインドールー5-イ
- (1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(1,3-ジオキソー2,3-ジヒドロー2-メチルー1H-イソインドー
- 5 ルー5ーイル) ー5ーメチルー1ーフェニルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(2, 2-ジメチル-1-オキソーインダン-5-イル) -5-メチルー 1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルーイミ
- 10 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、 5-メチル-4-(4-オキソ-4 H-クロメン-6-イル) -1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン3-7ル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-7ル)-1H-[1, 2, 3]トリア
- 15 ゾール、
 - 4-(3, 4-ジヒドロー 2 H-1-オキサー 9-アザーアントラセンー 6-イル) -1-(2-フルオロピリジン 3-イル) -5-メチルー <math>1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]ト 20 リアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル-1H-[1, 2, 3]トリアゾー ル、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン3-イル) -4-7 インキノリン-7-イル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-3-イル-5-
- 25 メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

 - 1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル) -5-7チル-4-(2-7)チルーキノリン-6-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(6-2)00-11 (100-11) カフチリジン-2-イル) -4-(2-7) ルオロ ピリジン-3-4ル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(5, 6, 7, 7)

8-テトラヒドロー[1, 5]ナフチリジンー2-イル)-1H-[1, 2,

5 31 トリアゾール、

> 4-(5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロー[1, 5] ナフチリジ ンー2ーイル) ー1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル) ー5ーメチルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

> 4-(2-2) クロロキノリン-6-1ル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-1

(1, 1) (1, 2, 3] トリアゾール、 10

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-メチルー 1-オキソインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1 - (2 - 7) フルオロピリジン-3 - 7 ル) -5 - 3 チル-4 - ((2R*) - 3チルー1-オキソインダンー5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1 - (2 - 7) ルオロピリジン-3 - 7 ル) -5 - 7 チル $-4 - ((2S^*) - 7)$ 15 チルー1-オキソインダンー5-イル) -1H-[1, 2, 3]トリアゾール、 1-(2-7) ルオロピリジン-5-7 ル) -4-(2, 2-5) メチル-1-7ソーインダン-5-4ル) -5-4チル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、 1 - (2 - 7) フルオロピリジン-3 - 7 ル) -4 - (4 - 7) フェーター

ン-7-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、 20

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシキノリン-6-(1, 1, 2, 3)

4-(2-tert-ブチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6ーイル) ー1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]

25 トリアゾール、

> 1 - (2 - 7) フルオロピリジン-3 - 7 ル) -5 - 7 チル-4 - (1 - 7)ンダン-2-スピロ-1 (-)クロブタン-5-イル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、

> 4-(2-ジメチルアミノーキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジ

36

u-3-4
u) u-5-4
u u-5-4
u u-5-4
u u-5-4
u u-5-4
u u-6

ンダンー2-スピロー1´ーシクロプロ ピルー5ーイル)-1H-「1.2.

- 31 トリアゾール、
- - 4-(2-7) (
- - インダンー5ーイル)-5ーメチルー1 \mathbf{H} ー[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリ
 - ン-4-イル-キノリン-6-イル) -1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フル
- 15 オロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジ
 - ン-1-イル) -キノリン-6-イル) -5-メチル-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 20 (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(5-7)
 - 8-テトラヒドローナフタレンー2-イル) 5-メチルー1 H- [1, 2,
 - 3] トリアゾール、
- - 1 オキソーイソインドリンー5 イル) 1 H [1, 2, 3] トリアゾール、

 - (2-7)ル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-7チル-1 H-[1, 2, 2]
 - 3] トリアゾール、

- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-7) ボニルオキシーインダン-5-7ル) -5-7 チルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-7)ルオロピリジン-5-イル) -4-(2-7)プロピルーイミダブ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-3+7) -4-1 ドロキシーインダン-5-7ル) -5-7 チル-1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール、4-(2-2) クロプロピルーイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -1
- 10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5--メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - $4-(2-\nu)$ クロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 15 4-(2-イソプロピルー1-オキソーインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチルー2-メチルカルボニルオキシー1-オキソーインダン-5-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 20 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-4-(2-2)ドロキシ-2-3チル-1-3キソーインダン-5-7ル)-5-3チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、

25

- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3)トキシ-2-3 チルー 1-3キソーインダン-5-7ル) -5-3 チルー 1 Hー [1, 2, 3]トリア ゾール、
- 4-((2S*) メトキシ-(2R*) メチルー1-オキソインダン-5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4- ((2R*) -メトキシ- (2S*) -メチル-1-オキソインダン-5-

- イル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-1) ロリジン-1-7ルーキノリン-6-7ル) -5-7 チルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール、
- 5 1-(2-7)ルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4-(2-メチル-4-4-メチル-クロメン-7-イル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル) -4-(1-7)キソー2-7 メチルーインダン-5-7ル) -5-7 メチルー1 H-1 [1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3 チル-4-(1-3)+ソ-1 H-インデン-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メチル-1-オキソ-1
 - H-インデン-5-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1 (2 7) フルオロピリジンー 5 7 ル) 4 (3 7) フェーターオキソー 4 7
- 15 H-クロメン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-
 - (2-7)ルオロピリジン-5-7ル)-5-メチル<math>-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4- (ベンズチアゾール-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イ
- 20 ν) $-5-y+\nu-1H-[1, 2, 3]$ +y +y +v.
 - 4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3 チルー1 H -1 [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソー4H-クロメン-7-イル)-
- - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メタンスルホニルーキノ

 - 4-[(2-イソプロピルーメチルーアミノ) ーキノリンー<math>6-イル]-1-
 - (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ

アゾール、

- 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)
- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 5 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(5-7) + 1 -4
 - 6, 7, 8ーテトラヒドローナフタレンー 2 ーイル) -5 ーメチルー 1 H ー [1]
 - 2,3]トリアゾール、
 - 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-
 - 1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5-7ル) -1-1(2-7)ルオロピリジン-4-7ル) -5-7チルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(2-tert-ブチルー1-オキソーイソイン ドリンー5ーイル) <math>-1-
 - (2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチャー1H-[1, 2, 3]トリ
- 15 アゾール、
 - 4-(2-エチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フル
 - オロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1 (2 7) ルオロピリジン-3 7 ル) -4 (2 7) トキシー4 7 キソー
 - 4H-2 ロメンー7-4ル) -5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- $20 \quad 1 (2 7\nu + 7\nu + 3 4\nu) 4 (3 7\nu + 4 7\nu + 7\nu + 3 7\nu + 7\nu + 3 7\nu$
 - 4-ジヒドローキナゾリンー7ーイル) <math>-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7) フェース (2-7) フェース
 - 4-ジヒドローキナゾリンー6ーイル) -5-メチルー<math>1H-[1, 2, 3]ト
- 25 リアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-[2-(2-1) ドロキシ-1-
 - メチルーエチル) 1 オキソーイソインドリン- 5 イル] 5 メチル- 1
 - H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー(2,3-ジメチルー

WO 2005/085214

4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾリンー7-イル) -5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-7) (2-7)

5 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-4-(3-メチル-4-オキソークロマン<math>-7-7ル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(3R*) -メチル-4-オ キソークロマン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、1-(2-7)ルオロピリジン-3-イル) -4-(3S*) -メチル-4-オ

10 キソークロマンー 7 ーイル) -5 ーメチルー 1 H ー [1, 2, 3] トリアゾール、 1 ー (2 ーフルオロピリジンー 3 ーイル) -4 ー (1 ーオキソーイソインドリンー 5 ーイル) -5 ーメチルー 1 H ー [1, 2, 3] トリアゾール、

4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1 H $-\{1, 2, 3\}$

15 トリアゾール、

20

1-(2-7)ルオロピリジンー5-7ル) -4-(2-7)プロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6-7ル) -5-7 チルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4, -ジヒドロキナゾリン-7-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1

H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-

- PCT/JP2005/004379
- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 4-(2-イソブチル1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フ ルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-「1、2、3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチルー 5 4-3キソー4Hーピラノ「2、3-b」ピリジンー7-4ル) -1Hー「1、 2.31トリアゾール、
 - 4-(3, 3-ジメチル-4-オキソークロマン-7-イル) -1-(2-フルオロピリジンー3ーイル) -5ーメチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-10 フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1a-メチル-2-オキソー1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロー7-オキソー6-シクロプロ
- 15 ロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、 4-(2-エチルーイミダゾ[1, 2-a] ピリジンー6ーイル)-1-(2-4-1)フルオロピリジンー3ーイル) ー5ーメチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾー ル、
- 20 4 - (2 - 3) +1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-7チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - ([1, 8] ナフチリジン-3-イル) 4-フェニルー5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 5-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-25 (2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-4-7ルボニトリル-1H-[1, 2, 2]31 トリアゾール、
 - 4-(2-7) 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

- 4-(2-(2, 2-i)フルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 4-(2-(2-)+1)-2-)+1 4-(2-(2-)+1)-2-)+1 4-(2-(2-)+1)-2-1+1 4-(2-)+1 4-(2-)+1 1-(2-)+1
- 10 1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メチル-4-(2-(2-))ドロキシー 2-メチループロピル)-キノリン-6-イル)-1 H- [1, 2, 3] トリア ゾールであるか化合物又はその薬学的に許容される塩等が挙げられ、これらのうち、1-(2-7)ルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキソ インダン-2-スピロ-1 (1-シクロプロピル-5-イル)-1 H- [1, 2,
- 15 3] トリアゾール、
 - 4-(2-7) (
- 4-(2-7) (
- - 4-(2-4)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5-4ル) ー 1-(2,4-5)フルオロフェニル**)** ー5-メチルー1 Hー[1,2,3]トリアゾール、4-(2-(2,2-5)フルオロエチル) ー1-オキソーイソインドリンー5-

5

15

(4-7) (4-

1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メチル-4-(2-(2-))ドロキシー 10-2-メチループロピル)-キノリン-6-イル)-1 H-[1, 2, 3] トリア ゾールで表される化合物又はその薬学的に許容される塩等が好ましい。

本発明に係る化合物(I)は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って製造することができる。なお、本発明に係る化合物(I)は、通常の液相における合成法のみならず、近年発達の目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することができる。

本発明に係る化合物(I)

$$R^{1} \underbrace{ \left(\begin{array}{c} X_{1} \\ X_{2} \end{array} \right)}_{X_{4}} X_{3}^{2}$$

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物は、例えば、以下の方法により 20 製造することができる。

$$R^5$$
Sn X_2 X_3 X_3 X_4 X_3 X_4 X_4 X_3 X_4 X_4 X_4 X_5 X_5 X_4 X_5 X_5 X_6 X_7 X_8 X

[式中、R⁵は、低級アルキル基を示し、Xは、脱離基を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程1)

本工程は、触媒の存在下、化合物(1 a)と化合物(2 a)と反応させて、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

化合物(1 a)中のR⁵は、低級アルキル基を示すが、例えば、メチル基、エ 5 チル基、プロピル基、ブチル基等が好適である。

本工程における反応は、いわゆるStille カップリング反応である。

10 用いられる化合物 (2 a) の量は、化合物 (1 a) 1 当量に対して、通常 1 万 至 1 0 当量、好ましくは 1 万至 3 当量である。

本工程において用いられる触媒としては、例えば、Pd (PPh_3) $_4$ 、 Pd_2 (dba) 。等が挙げられる。

用いられる触媒の量は、化合物(1)1当量に対して、通常1乃至200%モ 15 ル、好ましくは、5万至20%モルである。

本工程において用いられる該リガンドとしては、例えば、PPh₃、P(oートリル)₃、dppp、BINAP、AsPh₃等が挙げられる。

用いられるリガンドの量は、化合物(1)1当量に対して、通常1乃至2**O**0%モル、好ましくは5乃至20%モルである。

20 反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、特に限定されない が、例えば、トルエン、DMF、NMP、THF、DMSO等が挙げられ、これ らのうち、トルエン、DMF、NMP等が好ましい。

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは50乃至120度である。

反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、6乃至12時間である。

25 このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I)は、また、以下の方法により製造することができる。

$$X$$
 X_1
 X_2
 X_3
 X_4
 X_3
 X_4
 X_3
 X_4
 X_3
 X_4
 X_4
 X_3
 X_4
 X_4
 X_3
 X_4
 X_4
 X_3
 X_4
 X_4
 X_4
 X_4
 X_5
 X_4
 X_5
 X_4
 X_5
 X_5
 X_6
 X_7
 X_8
 X_8
 X_8

[式中、各記号は前記に同じ]

15

(工程2)本工程は、触媒の存在下、化合物(1b)と化合物(2b)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

5 本工程における反応は、上記工程1と同様、いわゆるStilleカップリング反応である。

以下本工程について具体的に説明する。

本工程において用いられる化合物(2b)の量は、化合物(1b)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

10 本工程において用いられる触媒の種類、触媒の量は、前記工程1と同様である。また、用いられるリガンドの種類、リガンドの量も、前記工程1と同様である。本工程において用いられる反応溶媒、反応温度及び反応時間についても前記工程1と同様である。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I) は、公知の分離精製手段、 例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等に より単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

RO
$$X_1$$
 X_2 R^3 $(2a)$ X_4 X_3 X_4 X_3 X_4 X_3 X_4 X_3 X_4 X_3 $(1c)$ (I)

20 「式中、Rは、アルキル基等を示し、他の記号は前記に同じ」

(工程3)本工程は、触媒及び塩基の存在下、化合物(1 c)と化合物(2 a)とを反応させて、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

本工程における反応は、いわゆるSuzuki カップリング反応である。

用いられる化合物(2 a)の量は、化合物(1 c)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

用いられる触媒としては、例えば、Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、PdCl₂(dppf)₂等が挙げられる。

5 用いられる触媒の量は、化合物 (1 c) 1 当量に対して、通常1乃至200% モル、好ましくは、5乃至20%モルである。

用いられる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

用いられる塩基の量は、化合物 (1 c) 1 当量に対して、通常 1 乃至 1 0 当量、 10 好ましくは、1 乃至 5 当量である。

反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DM SO、水等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMPが好ましい。

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは、50乃至120度である。

15 反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、6乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I) については、例えば、以下の方法により製造 20 することができる。

$$X_{4}$$
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{6}
 X_{1}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{6}
 X_{7}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{6}
 X_{7}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{6}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{6}
 X_{7}
 X_{7}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{6}
 X_{7}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{7}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{7}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{8}
 X_{1}
 X_{2}
 X_{3}
 X_{4}
 X_{5}
 X_{7}
 X_{8}
 X_{8}

[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 3-1) 本工程は、化合物(1d)と化合物(2c)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

5

10

15

本工程における反応は、いわゆるSuzukiカップリング反応であり、反応 条件は、前記工程3に行えばよい。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I) は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

前記工程1で用いられる化合物(1a)のうち、式(1a-1)

$$R^2$$
 R^3
 R^3
 R^3
 R^3
 R^3

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物は、 例えば、以下の方法によって製造することができる。

$$R^{2} = SnR^{5}$$

$$R^{3} - NH_{2} \longrightarrow R^{3} - N_{3} \longrightarrow R^{5}Sn$$

$$(1a-1)$$

[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 4) 本工程は、水及び塩化水素の存在下、化合物(3)とNaNO $_2$ 及びNaN $_2$ とを反応させることにより、化合物(4)を製造する方法である。

本工程において用いられる $NaNO_2$ の量は、化合物(3) 1当量に対して、 通常1乃至50当量であり、好ましくは、1乃至5当量である。

本工程において用いられる NaN_3 の量は、化合物 (3) 1当量に対して、通常1乃至50当量であり、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる水及び塩化水素の量は、化合物(3)1 当量に対して、1万至1000 年量、好ましくは1万至100 年量である。

20 用いられる溶媒は、反応に支障のないものであれば、いかなるものでもよいが、 例えば、水-エーテルの混合溶媒、THF、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げ られ、これらのうち、水ーエーテルの混合溶媒が好ましい。

反応温度は、通常0乃至100度であり、好ましくは0乃至室温である。

反応時間は、通常30分乃至24時間であり、好ましくは1乃至12時間であ る。

5 このようにして得られる化合物(1 a - 1)は、公知の分離精製手段、例えば 濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離 精製することができる。

(工程 5)本工程は、上記工程 4 で得られた化合物(4)と化合物(5)とを反応させて、化合物(1a-1)を製造する方法である。

10 本工程において用いられる化合物(5)としては、例えば、トリブチル(1-プロピニル)スズ、エチニルトリーN-ブチルスズ等が挙げられる。

本工程において用いられる化合物(5)は、市販の化合物を用いるか、或いは、 ブチルリチウムの存在下、

式 (5A)

15

20

$$R^4$$
 \longrightarrow H (5A)

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物と化合物(4A)又は(4B)

R
3
SnCl x lt $(R^3$ Sn) $_2$ O $(4A)$ $(4B)$

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物とを反応させることにより、製造することができる。該反応は、文献記載の方法(例えば、J. Org. Chem. 1987, 52(19), 4296、Tetrahedron Lett. 1984, 25(28), 3019 等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられる化合物(4)の量は、化合物(3)1当量に対して、通常1乃50 当量、好ましくは、2乃至10当量である。

25 用いられる溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO等が挙げられ、これらのうち、トルエン、ベンゼン、

キシレンが好ましい。

反応温度は、通常0乃至150度、好ましくは50乃至120度である。

反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、2万至12時間である。

このようにして得られる化合物(1 a - 1)は、公知の分離精製手段、例えば、 5 濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離 精製することできる。

また、本発明に係る化合物(I-1)は、前記化合物(4)を用いて、例えば、以下の方法により製造することができる。

$$R^3$$
— N_3 R^1 — R^3 — R^3 R^3 R^4 R^3 R^3

10 (工程 6) 本工程は、銅塩の存在下、前記化合物(4) と化合物(6) とを反応 させて本発明に係る化合物(I-1)を製造する方法である。

用いられる化合物(6)の量は、化合物(4)1当量に対して、通常1乃至1 0当量、好ましくは、1乃至3当量である。

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、硫酸銅5水和物/アスコル じン酸ナトリウム、ヨウ化銅、臭化銅、 $CuOTf-C_6H_6$ complex が挙げられる。

用いられる銅塩の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 0. 1 乃至 2 0 % モル、好ましくは、1 乃至 1 0 % モルである。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるもの 20 を用いてもよいが、例えば、水-tert-ブタノールの混合溶媒、水-エタ ノールの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常0乃至60度、好ましくは、20乃至30度である。

反応時間は、通常1乃至36時間、好ましくは、3乃至24時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-1) は、公知の分離精製手 25 段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー 等により単離精製することできる。

また、本工程において用いられる化合物(6)は、ヨウ化銅等の銅塩及びトリエチルアミン等の塩基の存在下、前記化合物(2a)とトリメチルシリルアセチレンとを、 $PdCl_2$ (PPh_3)。等のPd触媒を用いて、DMF等の溶媒を用いることにより製造することができる。該反応は、文献記載の方法(例えば、J.Chem.Soc.,PerkinTrans.1,2000,4339-4346、Angew.Chem.Int.Ed.2002,41,No.14,2596-2599等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

10 また、発明に係る化合物 (I-1)

$$R^{1}$$
 N
 N
 R^{3}
 $(I-1)$

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物は、例えば、以下の方法により 製造することができる。

15

[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 7)本工程は、塩基及び触媒の存在下、化合物(1e)と化合物(2a)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-1)を製造する方法である。

20 本工程における反応は、いわゆる、Heck反応である。

本工程において用いられる化合物(2 a)中のXは、脱離基を示し、例えば、 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が 挙げられる。

20

用いられる化合物(2a)の量は、化合物(1e)1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは1乃至2当量である。

また、本工程において用いられる触媒としては、パラジウム触媒が好ましく、 5 具体的には、例えば、Pd(OAc) $_2$ 、Pd(PPh_3) $_4$ 、 Pd_2 (dba) $_3$ 、 $PdCl_2$ (dppf)。等が挙げられる。

用いられる触媒の量は、化合物 (1 e) 1 当量に対して、通常 0. 0 1 乃至 1 当量、好ましくは、 0. 1 乃至 0. 2 当量である。

また、本反応には、リガンドが用いられ、該リガンドとしては、例えば、PP 10 h 3、P (o - トリル) 3、d p p f 、BINAP等が挙げられる。

用いられるリガンドの量は、化合物(1e)1当量に対して、通常1乃至200%モル、好ましくは5乃至20%モルである。

本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリム、炭酸カリウム等が挙げられる。

15 用いられる塩基の量は、化合物(1 e) 1 当量に対して、通常1乃至2当量、 好ましくは、1. 1乃至1. 5 当量である。

水等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMPが好ましい。

反応温度は、通常0万至150度、好ましくは、50万至120度である。 反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いても よいが、例えば、トルエン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO、

反応時間は、通常30分乃至7日間、好ましくは、6乃至12時間である。 このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば、 濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離 精製することができる。

25 本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

具体的には、上記(I)、(I-A)、(I-B)、(I-1)及び(Ia-1)の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性

基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する 薬学 的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩;硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩;メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩;ベンゼンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩;フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩;及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

5

10

15

25

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物 として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うこと がで 20 きる。

また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、 ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言う までもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に 許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分 野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えば、ゼラチン、 乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチ ルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤(錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等)又は液体製剤(シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等)として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を1.0~100重量%、好ましくは1.0~60重量%の割合で含有することができる。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。 (製剤例1)

後述の実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部 20 を均一に混合して、350 μ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤 をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

(製剤例2)

5

10

15

25

後述の実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破砕造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410万至177 μ mの大きさの顆粒剤とする。

(製剤例3)

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対して、ステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

(製剤例4)

5

10

20

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して、結晶性セルロース10部及 びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、 これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作 製する。

本発明の化合物を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当り0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて投与する。また、非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与する。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに 必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

(実施例)

15 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実 施例によって何ら限定されるものではない。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社製Wakogel(登録商標)C-300またはバイオタージ社製KP-Sil(登録商標)Silicaプレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製Kieselgel TM 60F $_{254}$, Art. 5744を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製Chromatorex(登録商標)NH(100-250meshまたは200-350mesh)を用いた。

マススペクトルはWaters社製micromassZQを使用しエレクト 25 ロスプレイイオン化法(ESI)又は大気圧化学イオン化法(APCI)で測定 した。

NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200(200MHz; Varian)、Me

rcury400(400MHz; Varian)又はInova400(400MHz; Varian)型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値を p p mで示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

5 i-Bu:イソブチル基

n-Bu:n-ブチル基

t-Bu:t-ブチル基

Me:メチル基

E t:エチル基

10 Ph:フェニル基

i-Pr:イソプロピル基

n-Pr:n-プロピル基

CDC1。: 重クロロホルム

CD₃OD: 重メタノール

15 DMSO-d6: 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s :シングレット

d :ダブレット

d d:ダブルダブレット

20 t : トリプレット

m:マルチプレット

br:ブロード

q :カルテット

I :カップリング定数

25 Hz:ヘルツ

て得られた。

(実施例1)

PCT/JP2005/004379

5

10

5-メチルー1-フェニルー4-(キノリンー6-イル)-1H-[1, 2, 1]3] トリアゾール

窒素雰囲気下、6-ブロモーキノリン20mg、参考例5で得られたスズ試薬 リアゾール30mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム11mg のジメチルホルムアミド2.0m1溶液を115度にて終夜攪拌した。水を加え た後、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、分取用薄層シリカゲルクロマ トグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、表題化合物を白色 固体として8.5mg得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 60 (3H, s), 7. 4 0-7.50(1H, m), 7.51-7.66(5H, m), 8.08-8. 28 (4H, m), 8.90-8.98 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 287. 2 [M+H] + 15 (実施例2)

5-メチルー4-(1-オキソインダン-5-イル)-1-フェニルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール

20 窒素雰囲気下、5-ブロモー1-オキソインダン-21mgと参考例5の化合物 リアゾール30mgをジメチルホルムアミド3m1に溶解し、テトラキストリフ エニルホスフィンパラジウム11mgを加え、115度加熱下、一晩攪拌した。 反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加 え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウ 25

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物 2. $8 \, \mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

 1 HNMR(400MHz、CDCl₃) δ :2.53(3H, s), 2.7 4-2.77(2H, m), 3.21-3.24(2H, m), 7.49-4. 56(5H, m), 7.76(21, d,J=8.0Hz), 7.85(1H, J=8.0Hz), 7.96(1H, s) ESI-MS Found:m/z 290.2 [M+H] + (実施例3)

10

5

5-メチルー4-(2-メチルベンゾチアゾールー5-イル)-1-フェニルー 1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモー2-メチルベンゾチアゾール21mgと参考例5の 化合物1-フェニルー5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2,

15 3] トリアゾール30mgをトルエン3m1に溶解し、テトラキストリフェニル ホスフィンパラジウム11mgを加え、98度加熱下、一晩攪拌した。反応液を 室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分 離精製し表類化合物2.8mgを白色固体として得た。

20 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 54 (3H, s), 2. 87 (3H, s), 7. 51-4. 57 (5H, m), 7. 92-7. 93 (2H, m), 8. 21 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 307.2 [M+H] + (実施例4)

5-ブロモー1 H-インドールと参考例5 で得られたスズ試薬1-フェニルー 5- 5-メチルー4-トリブチルスタニルー1 H- [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 56 (3H, s), 6. 6 0-6. 68 (1H, m), 7. 48-7. 62 (7H, m), 7. 62-7. 71 (1H, m), 7. 99 (1H, s), 8. 20-8. 30 (1H, br s)

ESI-MS Found:m/z 275.1 [M+H] + (実施例5)

10

1-(2-フルオロピリジン<math>-3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-

15 イル) - 1 H [1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、6-プロモキノリン42mgと参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール30mgをジメチルホルムアミド3m1に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、115度加熱還流下、

20 一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。 濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマト グラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて分離精製し表題化合物 2.4mgを白色固体として得た。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 56 (3H, d, J=2. 4 Hz), 7. 24-7. 50 (2H, m), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 15-8. 16 (1H, m), 8. 18-8. 23 (3H, m), 8. 4 4-8. 4.5 (1H, m), 8. 93-8. 94 (1H, m)

5 ESI-MS Found:m/z 306.2 [M+H] + (実施例6)

5-メチル-4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

10 2ーブロモーナフタレンと参考例5で得られたスズ試薬1ーフェニルー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 4 8-7. 65 (7H, m), 7. 82-8. 02 (4H, m), 8. 21 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 286.2 [M+H] + (実施例7)

15

 $\frac{4-(3-\nu)\rho - 5-\nu}{20} - \frac{4-(3-\nu)\rho - 5-\nu}{20} - \frac{5-\nu}{20} - \frac{5-\nu}$

窒素雰囲気下、三塩化アルミニウム1.8g、二塩化亜鉛180mgのジクロロ 25 エタン15ml溶液に、2-ブロモ-3,5-ジメトキシ-1-フルオロベンゼ

ン2.3gのジクロロエタン6m1溶液、シクロヘキシルアセチルクロライド2.3gのジクロロエタン6m1溶液を-10度にて順次滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に20%塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて分離精製し表題化合物780mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 90-1. 78 (10H,

m), 1. 85-1. 97 (1H, m), 2. 66 (2H, dd, J=1. 0,

2. 6 Hz), 3. 85 (3 H, s), 3. 93 (3 H, s), 6. 27 (1 H,

10 d, J = 2.0 Hz)

5

ESI-MS Found: m/z 359. 2 [M+H] +

2) 2-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-3-メチル-4, 6-ジメトキシフェニル) エタン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得た化合物600mgのジオキサン15m溶液に、メ 5 チルボロン酸400mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム77 0mg、炭酸カリウム2.3gを室温にて順次加えた後、95度にて26時間攪 拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシ リカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)にて分離精製 20 し表題化合物370mgを白色固体として得た。

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 90-1. 78 (10H,

- m), 1. 83-1. 97 (1H, m), 2. 03 (3H, d, J=2. 4H
- z), 2. 67 (2H, d, J=7. 2Hz), 3. 81 (3H, s), 3. 8 5 (3H, s), 6. 20 (1H, d, J=2. 0Hz)
- $25 \quad ESI-MS \quad Found: m/z \quad 295. \quad 3[M+H] +$
 - 3) 2-シクロヘキシル-1-(6-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシ-5-メ チルフェニル) エタン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記2)で得た化合物370mgのトルエン10m1溶液に三塩化アルミニウム500mgを加えた後、95度にて2時間攪拌した。反応液に水

を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/1)にて分離精製し表題化合物 230 mgを白色固体として得た。

- 5 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 98-1. 90 (10H, m), 1. 93-1. 98 (1H, m), 2. 08 (3H, d, J=2. 4Hz), 2. 82 (1H, dd, J=4. 4, 6. 8Hz), 5. 80 (1H, brs), 6. 17 (1H, d, J=2. 0Hz) ESI-MS Found: m/z 267. 3 [M+H] +
- 10 4) 3-シクロヘキシルー5-フルオロー7-ヒドロキシー6-メチルー4 H-クロメンー4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3) で得た化合物230mgのボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス0.37ml溶液にジメチルホルムアミド1.4mlを0度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌した。反応液に、五塩化リン283

- 15 mgとジメチルホルムアミド7m1の混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて 12時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層 を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物110mgを白色固体として得た。
- 20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 15-1. 95 (10H, m), 2. 19 (3H, d, J=2. 4Hz), 2. 73-2. 83 (1H, m), 5. 70 (1H, s), 6. 59 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 4 7 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 277.3 [M+H] +

25 5) 3-シクロヘキシル-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル) スルホニロキシ) <math>-6-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 4)で得た化合物 $20 \, \mathrm{mg}$ のピリジン $1 \, \mathrm{ml}$ 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 $0.1 \, \mathrm{ml}$ を室温にて加えた後、室温にて $1 \, \mathrm{th}$ 攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残 渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離 精製し表題化合物7mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 409.1 [M+H] +

5 6) 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4 H-クロメン-7-イル) -5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記5)で得た化合物と参考例5と同様のアルキルスズ化合物1-フェニルー 5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 18-1. 32 (3H, m), 1. 39-1. 53 (2H, m), 1. 70-1. 98 (5H, m), 2. 32 (3H, d, J=3. 2Hz), 2. 34 (3H, J=3. 2Hz),

15 2. 79-2. 89 (1H, m), 7. 50-7. 61 (6H, m) ESI-MS Found:m/z 418. 2 [M+H] + (実施例8)

10

6-ブロモ-2-メチルーキノリンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 55 (3H, d, J=2. 0

25 Hz), 2. 79 (3H, s), 7. 34 (1h, d, J=7. 6Hz), 7. 48-7. 52 (1H, m), 8. 05-8. 22 (5H, m), 8. 41-8. 50 (1H, m) ESI-MS Found:m/z 320, 2 [M+H] + (実施例9)

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-キノキサリン-

5 6-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりに6-ブロモキノキサリンを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 60 (3H, d, J=2. 0 Hz), 7. 48-7. 51 (1H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m),

10 8. 21-8. 24 (1H, m), 8. 37-8. 46 (3H, m), 8. 8 5-8. 88 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 307.2 [M+H] + (実施例10)

15 <u>4-(1,3-ジオキソー2,3-ジヒドロー1H-イソインドールー5-イル)-5-メチルー1-フェニルー1H-[1,2,3]トリアゾール</u> 実施例2で用いた5-ブロモー1-オキソインダンの代わりに4-ブロモフタルイミドを用いるほかは実施例2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 56 (3H, s), 7. 4 9-7. 51 (2H, m), 7. 57-7. 59 (3H, m), 7. 95-7. 97 (1H, m), 8. 20-8. 21 (1H, m), 8. 28-8. 30 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 305. 1 [M+H] +

25 (実施例11)

4-(1,3-ジオキソー2,3-ジヒドロー2-メチルー<math>1H-/イソインドールー5-/イル)-5-メチルー1-フェニルー1H-[1,2,3]トリアゾール

5 窒素雰囲気下、上記実施例10で得た化合物4ー(1,3ージオキソー2,3ージヒドロー1Hーイソインドールー5ーイル)-5ーメチルー1ーフェニルー1Hー[1,2,3]トリアゾール10mgをジメチルホルムアミド2m1に溶解し、水素化ナトリウムとヨウ化メチルを加え室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物10mgを褐色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 56 (3H, s), 3. 21 (3H, s), 7. 48-7. 51 (2H, m), 7. 55-7. 59 (3H,

15 m), 7. 94 (1H, d, $J=8.0 \, Hz$), 8. 19 (1H, m), 8. 2 2-8.24 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 319.2 [M+H] + (実施例12)

25

窒素雰囲気下、5-プロモー2, 2-ジメチルー1-オキソインダン $35\,\mathrm{mg}$ と参考例5の化合物1-フェニルー5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H ー [1, 2, 3] トリアゾール $30\,\mathrm{mg}$ をトルエン $3\,\mathrm{m}$ 1に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム $11\,\mathrm{mg}$ を加え、 $95\,\mathrm{gm}$ 熱下、-晩攪拌し

た。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物 5.87 mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 27 (6H, s), 2. 53 (3H, s), 3. 07 (2H, s), 7. 49-7. 60 (5H, m), 7. 74-7. 76 (1H, m), 7. 83-7. 85 (1H, m), 7. 91 (1H, s)

10 ESI-MS Found:m/z 318.2 [M+H] + (実施例13)

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-メチル-7ミダブ [1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾー

15 ル

5

6-ブロモー2-メチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 48 (3H, d, J=2. 0 Hz), 2. 50 (3H, s), 7. 44 (1H, s), 7. 47-7. 53 (2H, m), 7. 63 (1H, d, J=7. 0Hz), 8. 02-8. 12 (1H, m), 8. 43-8. 50 (1H, m), 8. 54 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 309. 2 [M+H] +

25 (実施例14)

5 - メチル-4- (4-オキソー4H-クロメン-6-イル) -1-フェニルー 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール

6 ーブロモクロモンと参考例5と同様のアルキルスズ化合物1ーフェニルー5ー5 メチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾールを用い、 実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として 得た。

¹HNMR (400MHz、CDCl₃) δ:2.57 (3H, s), 6.37 (1H, d, J=6.4Hz), 7.47-7.59 (6H, m), 7.88 (1H, d, J=6.0Hz), 8.32-8.42 (2H, m) ESI-MS Found:m/z 304.2 [M+H] + (実施例15)

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-([1, 2, 4]

15 トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) -1H-[1, 2, 3] トリア

ゾール

1) 7-ヨード-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの製造 2-フルオロ-4-ヨードーピリジン1gとヒドラジン1水和物5mLをアセトニトリル6mLに溶解し80度にて2時間攪拌したのち、溶媒を減圧留去した。

20 残渣にジメチルホルムアミド5mL、オルトギ酸エチル3mLを加え150度で 2時間攪拌、室温に冷却後、水を加えて反応を止めた。生成物をクロロホルムで 抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢 酸エチルで洗浄して、表題化合物680mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, DMSO) δ : 7. 18-7. 22 (1H, m),

 $25 \quad 8. \quad 29-8. \quad 38 \quad (2H, m), \quad 9. \quad 21 \quad (1H, s)$

リアゾールの製造

ESI-MS Found:m/z 245.9 [M+H] + 2) $1-(2-7\nu$ オロピリジン $-3-7\nu$) -5-メチル-4-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン $-7-7\nu$) -1H-[1, 2, 3]ト

5 上記で得られたハライドと参考例 5 で得られたスズ試薬 1 ーフェニルー 5 ーメチルー 4 ートリブチルスタニルー 1 Hー [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ: 2. 58(3H, s), 7. 4 8-7. 55(1H, m), 7. 70(1H, d, J=7. 4Hz), 8. 00 10 (1H, s), 8. 02-8. 12(1H, m), 8. 24(1H, d, J=7. 4Hz), 8. 42-8. 51(1H, m), 8. 87(1H, s) ESI-MS Found: m/z 296. 1 [M+H] + (実施例16)

20

15 <u>4-(3, 4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセン-6-イ</u> <u>ル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2,</u> 3] トリアゾール

6-ブロモー3, 4-ジヒドロー2H-1-オキサー9-アザーアントラセンと 参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジンー3-イル)-5-メ チルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施 例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 05-2. 18 (2H, m), 2. 52 (3H, d, J=2. 0Hz), 3. 06 (2H, t, J=6. 4Hz), 4. 50 (2H, t, J=5. 3Hz), 7. 45-7. 52 (1H,

25 m), 7. 89-8. 15 (5H, m), 8. 41-8. 50 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 362. 1 [M+H] + (実施例17)

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリア

5 <u>ゾール</u>

6-ブロモー[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

- 10 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 52 (3H, d, J=1. 6 Hz), 7. 49-7. 58 (1H, m), 7. 74 (1H, d, J=9. 6Hz), 7. 93 (1H, d, J=9. 6Hz), 8. 02-8. 12 (1H, m), 8. 43-9. 51 (1H, m), 8. 43-9. 51 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 8. 92 (1H, s)
- 15 ESI-MIS Found:m/z 296.1 [M+H] + (実施例18)

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-7ソキノリン-7-7ルー5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

20 実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロスルホン酸イソキ ノリン-7-イルエステルを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行 い、表題化合物を得た。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 57 (3H, d, J=2. 0 Hz), 7. 47-7. 51 (1H, m), 7. 69 (1H, d, J=6. 0Hz), 7. 95 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 20-8. 23 (1H, m), 8. 30 (1H, s), 8. 44-8. 46 (1H, m), 8. 55 (1H, d, J=6. 0Hz), 9. 32 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 306.2 [M+H] + (実施例19)

5

実施例 5 で用いた 6 ーブロモキノリンの代わりにトリフルオロスルホン酸イソキ ノリンー 3 ーイルエステルを用いるほかは実施例 5 と同様の方法により反応を行 い、表題化合物を得た。

- 15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 76-2. 77 (3H, m),
 7. 45-7. 48 (1H, m), 7. 57-7. 61 (1H, m), 7. 6
 8-7. 72 (1H, m), 7. 92 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 97
 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 02-8. 06 (1H, m), 8. 42-8. 44 (1H, m), 8. 58 (1H, s), 8. 27 (1H, m)
- 20 ESI-MS Found:m/z 306.2 [M+H] + (実施例20)

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2,2-ジメチル-1-オキ

5

窒素雰囲気下、5 ーブロモー2, 2 ージメチルー1 ーオキソインダン3 5 m g と 参考例1の化合物1ー(2 ーフルオロピリジンー3 ーイル) ー5 ーメチルー4ートリブチルスタニルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール30 m g をトルエン3 m l に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11 m g を加え、115度加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過に

ソインダン-5ーイル) -5ーメチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

115度加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物21.8mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 28 (6H, s), 2. 51 (3H, m), 3. 08 (2H, s), 7. 47-7. 50 (1H, m), 7. 77 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 89 (1H, s), 8. 04-8. 09 (1H, m), 8. 43-8. 45 (1H, m)

15 ESI-MS Found:m/z 337.2 [M+H] + (実施例21)

$$H_3C$$
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N

1-(2-7)ルオロピリジン-5-イル) -5-メチル-4-(2-メチルーキ ノリン-6-イル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

20 2-メチルー6-ブロモキノリンと参考例3と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 60 (3H, s), 2. 78 25 (4H, s), 7. 20 (1H, dd, J=3. 6, 8. 8Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 01-8. 09 (1H, m), 8. 098. 14 (3H, m), 8. 17 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 45 (1 H, dd, J=0. 8, 2. 0Hz)

ESI-MS Found:m/z 320.2 [M+H] + (実施例22)

5

10

15

¹HNMR $(300 \, \text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta: 2.80-2.89 \, (3 \, \text{H, m})$, 7. $47-7.57 \, (1 \, \text{H, m})$, 7. $68-7.77 \, (1 \, \text{H, m})$, 8. 0 $2-8.13 \, (1 \, \text{H, m})$, 8. $41 \, (1 \, \text{H, td}, J=1.7, 8.5 \, \text{Hz})$, 8. $47-8.51 \, (1 \, \text{H, m})$, 8. $80-8.87 \, (1 \, \text{H, m})$, 9. 0 $2-9.11 \, (1 \, \text{H, m})$

ESI-MS Found:m/z 341.0 [M+H] + (実施例23)

20 <u>1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロー[1,5]ナフチリジン-2-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール</u>

実施例22の化合物7.0mgをエタノール1.5ml、酢酸エチル1.5ml

に溶解した後、水酸化パラジウム3.0 mg加え、水素雰囲気下室温で30分攪拌した。触媒をろ取した後、溶媒を留去し、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し表題化合物2.6 mg得た。.

5 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.00-2.12 (2H, m), 2.60-2.67 (3H, m), 2.97 (2H, t, J=6.6Hz), 3. 36 (2H, t, J=5.5Hz), 3.92 (1H, brs), 6.8106. 88 (1H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=8.2Hz), 7.83-8.03 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=10.4.9Hz)

ESI-MS Found:m/z 311.1 [M+H] + (実施例24)

20

4-(5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5] ナフチリジ15 2-2-7ル)-1-(2-7ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-1
H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例 23 の化合物 2.0 m g をピリジン 400 μ 1 に溶解した後、無水酢酸 4 0 μ 1 加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 50:50、アンモニア水 3 滴)で精製し表題化合物 2.0 m g 得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 02-2. 17 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 65-2. 70 (3H, m), 3. 01 (2H, t, J=6.6Hz), 3. 84 (2H, t, J=6.3Hz), 7. 22-7. 3 8 (1H, m), 7. 43-7. 50 (1H, m), 7. 99-8. 09 (2H,

25 m), 8. 40-8. 48 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 353. 1 [M+H] + (実施例25)

5 6 ーブロモー 2 ークロロキノリンと参考例 1 で得られたスズ試薬 1 ー (2 ーフル オロピリジンー 3 ーイル) -5 ーメチルー 4 ートリブチルスタニルー 1 Hー [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 56 (3H, d, J=1. 1 Hz), 7. 45 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 47-7. 54 (1H,

10 m), 8. 03-8. 44 (4 H, m), 8. 26 (1 H, d, J=0. 3 H z), 8. 42-8. 50 (1 H, m)

ESI-MS Found:m/z 340.0 [M+H] + (実施例26)

$$H_3C \xrightarrow{C} H_3 \xrightarrow{N} N$$

- 15 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー4-(2-メチルー 1-オキソインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 実施例20で用いた5-ブロモー2,2-ジメチルー1-オキソインダンの代わりに5-ブロモー2ーメチルー1-オキソインダンを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。
- 20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 36 (3H, d, J=7. 2 Hz), 2. 51 (3H, d, J=2. 4Hz), 2. 76-2. 84 (2H, m), 3. 45-3. 52 (1H, m), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 77-7. 80 (1H, m), 7. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 9

4 (1H, s), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 48 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 323.2 [M+H] + (実施例2.7)

1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル) - 5ーメチルー4ー((2R*) - メチルー1ーオキソインダンー5ーイル) ー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール及び1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル) - 5ーメチルー4ー((2S*) ーメチルー1ーオキソインダンー5ーイル) ー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール上記実施例26で得られた1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル) ー5ーメチルー4ー(2ーメチルー1ーオキソインダンー5ーイル) ー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール10mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAKADーHカラム; ヘキサン/エタノール=2/3)にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化合物の(2R*)体と称する化合物4.35mgを後画分より便宜上、表題化合物の(2S*)体と称する化合物4.59mgを共に白色固体として得た。

$$H_3C$$

25 ESI-MS Found: m/z 323. 2 [M+H] +

$$H_3CIII$$
 CH_3
 $N=N$
 $N=N$

1-(2-7)ルオロピリジン-3-4ル)-5-メチル $-4-((2S^*)-$ メチル-1-オキソインダン-5-4ル)-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール 1 HNMR(400MHz、CDC1₃) δ : 1. 36(3H, d, J=7. 2 5 Hz), 2. 51(3H, d, J=2. 4Hz), 2. 76-2. 84(2H, m), 3. 45-3. 52(1H, m), 7. 49-7. 52(1H, m), 7. 77-7. 80(1H, m), 7. 87(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 9 4(1H, s), 8. 07-8. 11(1H, m), 8. 46-8. 48(1H, m)

10 ESI-MS Found:m/z 323.2 [M+H] + (実施例28)

1-(2-7)ルオロピリジン-5-イル) -4-(2, 2-5)メチル-1-オキ ソインダン-5-イル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

15 5 - ブロモー 2, 2 - ジメチルインダン - 1 - オンと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - メチルー 4 - トリブチルスタニルー 1 H - [1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 28 (6H, s), 2. 58

20 (3H, s), 3. 09 (2H, s), 7. 22 (1H, dd, J=3. 6, 8.

4Hz), 7. 76 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 88 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 91 (1H, s), 8. 01-8. 07 (1H, m), 8.

45 (1H, d, J=2. 0Hz)

ESI-MS Found:m/z 337.2 [M+H] + (実施例29)

5

25

1) <u>7 - ((トリフルオロメチル)スルホニロキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オ</u>ンの製造

窒素雰囲気下、7ーヒドロキシー4Hークロメンー4ーオン180mgのピリジン4m1溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.24m1を0度にて10 加えた後、室温にて5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物83mgを白色固体として得た。

15 ESI-MS Found:m/z 295.0 [M+H] +
2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造上記1で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,

20 3] トリアゾールを用い、実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 55 (3H, d, J=2. 0 Hz), 6. 39 (1H, d, J=6. 4Hz), 7. 47-7. 57 (1H, m), 7. 86 (1H, dd, J=1. 4, 8. 0Hz), 7. 90 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 96 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 05-8. 1

5 (1H, m), 8. 32 (1H, d, J=8.4Hz), 8. 44-8.52 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 323. 1 [M+H] + (実施例3.0)

$$H_3C \bigvee_{N=N} H_3C \bigvee_{N=N} F$$

5

10

15

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3)キシキノリン-6-7イル) -5-3チルー [1, 2, 3]トリアゾール

2-メトキシー6-ブロモキノリンと参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニルー 1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反

応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。 $^{1}HNMR \ (4\ 0\ 0MH\ z\ \ CDC\ l\ _{3})\ \delta: \ 2.\ 5\ 3\ (3\ H,\ s)\ ,\ 4.\ 1\ 1$ (3 H, d, J=1. 2 H z), 6. 9 6 (1 H, d d, J=0. 8, 8. 8 H

z), 7. 45-7. 55 (1H, m), 8. 05 (1H, d, J=4. 4H

z), 8. 05-8. 13 (3H, m), 8. 14 (1H, s), 8. 46 (1 H, dd, J=0. 8, 3. 6 Hz)

ESI-MS Found:m/z 336. 2 [M+H] + (実施例31)

- 20 $4-(2-t e r t \overline{\jmath} + \overline{\jmath} \overline{\jmath} + \overline{\jmath} \overline{\jmath} \overline{\jmath} \overline{\jmath} + \overline{\jmath} \overline{\jmath$
 - 1) 6-プロモー2-tert-ブチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製

造

5

1ーブロモピナコロンン178mgをエタノール2.0m1に溶かし、2ーアミノー5ーブロモピリジン156mgを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を白色固体として186mg得た。

1HNMR (300MHz, CDC13) δ :1.39 (9H, s), 7.16 (1H, dd, J=1.8, 9.5Hz), 7.31 (1H, s), 7.47

10 (1H, d, J=9.5Hz), 8. 19 (1H, d, J=1.8Hz) ESI-MS Found: m/z 253.2 [M+H] +

2) <u>4-(2-tert-ブチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 2] Lリマゾ コの制性</u>

3] トリアゾールの製造

15 上記で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:1.43(9H,s),2.47 (3H,d,J=1.7Hz),7.44(1H,s),7.45-7.53 20 (2H,m),7.68(1H,d,J=9.6Hz),8.02-8.13 (1H,m),8.42-8.49(1H,m),8.54(1H,s) ESI-MS Found:m/z 351.2[M+H]+ (実施例32)

 リアゾール

5

1) $5-\overline{\prime}$ ロモー $1-\overline{\prime}$ キソインダンー $2-\overline{\prime}$ ピロー1 $-\overline{\prime}$ $-\overline{\prime}$

10 3] トリアゾールの製造

実施例 20で用いた 5 ーブロモー 2 、 2 ージメチルー 1 ーオキソインダンの代わりに上記 1)で得た 5 ーブロモー 1 ーオキソインダンー 2 ースピロー 1 ーシクロブタンを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 63-1. 68 (2H, m), 1. 80-1. 83 (2H, m), 1. 94-1. 97 (2H, m), 2. 0 2-2. 07 (2H, m), 2. 51 (3H, d, J=1. 6Hz), 3. 12 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 78 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 91 (1H, m), 8.

20 08-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m) ESI-MS Found:m/z 363.2 [M+H] + (実施例33)

PCT/JP2005/004379

物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタ ニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例20と同様(にカップリ ング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 51 (3H, d, J=2. 0 Hz), 3. 27 (6H, s), 6. 95 (1H, d, 9. 2Hz), 7. 4 5 5-7.55(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.95 (2H, t, J=9.0Hz), 8.01 (1H, brs), 8.09 (1H, brs)t, J = 7.4 Hz), 8. 44 (1H, d, 5. 2Hz)

ESI-MS Found: m/z 349. 2 [M+H] +

(実施例34) 10

20

1-(2-フルオロピリジンー3-イル)ー5-メチルー4-(1-オキソイン トリアゾール

1) 5 ーブロモー1 ーオキソー2 ースピロー1 ´ーシクロプロピルインダンの製 15 造

5 - ブロモー1-インダノン1. 0 g のジメチルホルムアミド15m 1 溶液に氷 冷下、60%水素化ナトリウム500mgを加えた。反応液を10分間攪拌後、 ジブロモエタン1.2mlを加えた後、室温に昇温し1時間攪拌した。 反応液を 酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン:酢酸エチル=95:5) にて精製して表題化合物を白色周体として700m g得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 14-1. 22 (2H, 25), 1. 42-1. 50 (2H, m), 3. 20 (2H, s), 7. 51-7. 56 (1H, m), 7. 63-7. 70 (2H, m)

2) 1 - (2 - 7) ロピリジン-3 - 7 ル) -5 - 7 チル-4 - (1 - 7)

インダン-2-スピロ-1´-シクロプロピル-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1)で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:1.19-1.22(2H, m),
1.48-1.52(2H, m), 2.53(3H, s), 3.31(2H,
s), 7.498-7.53(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.1H
z), 7.90(1H, d, J=8.1Hz), 8.00(1H, s), 8.0

10 6-8.12(1H, m), 8.40-8.50(1H, m)
ESI-MS Found: m/z 335.2[M+H]+
(実施例35)

4-(2-クロロ-3-エチルーキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピ リジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 2-クロロ-3-エチルー6-ブロモキノリンと参考例1と同様のアルキルスズ 化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー4ートリブチル スタニルー1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカッ プリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t, J=7. 4 Hz), 2. 56 (3H, d, J=1. 6Hz), 2. 95 (2H, q, J=7. 6, 14. 8Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 8. 05 (1H, s), 8. 09-8. 16 (3H, m), 8. 21 (1H, s), 8. 47 (1H, dd, J=1. 2, 4. 8Hz)
- 25 ESI-MS Found:m/z 368.1 [M+H] + (実施例36)

4-(2-7) (

5 1) <u>5-ブロモー2ーイソプロピルー1ーオキソーイソインドリンの製造</u>
 窒素雰囲気下、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル500mgをメタノール10m1に溶解しイソプロピルアミン0.42m1とトリエチルアミン0.67m1を加え、100度加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物222mgを白色固体とし

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 39 (6H, d, J=6. 8 Hz), 4. 31 (2H, s), 4. 62-4. 69 (1H, m), 7. 59 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 61 (1H, s), 7. 70 (1H, d,

15 J = 8.0 Hz

て得た。

ESI-MS Found: m/z 254. 1 [M+H] +

- 2) <u>4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-</u> (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ アゾールの製造
- 20 窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-プロモー2-イソプロピルー1-オキ ソーイソインドリン280 m g と参考例1 の化合物1-(2-フルオロピリジ ンー3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール171 m g をトルエン10 m 1 に溶解し、テトラキストリフェニル ホスフィンパラジウム42 m g を加え、115 度加熱還流下、12 時間攪拌した。
- 25 反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留 去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン

= 3/1)にて分離精製し、表題化合物 1 7 9 m g を白色固体として得た。 1 HNMR(400MHz、CDCl₃) δ :1. 33(6H, d, J=7. 2 Hz), 2. 50(3H, d, J=2. 0Hz), 4. 43(2H, s), 4. 68-4. 75(1H, m), 7. 49-7. 52(1H, m), 7. 81(1H, d, J=8. 0Hz), 7. 96(1H, d, J=8. 0Hz), 7. 99(1H, s), 8. 06-8. 11(1H, m), 8. 46-8. 47(1H, m)

ESI-MS Found:m/z 352.2 [M+H] + (実施例37)

10

15

20

5

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3)トリアゾール ンダン-5-7ル) -5-3チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモー2-メトキシー1-インダノンの製造

5ーブロモー1ーインダノン100mgのアセトニトリル15m1溶液に[ヒドロキシ(pーニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード]ベンゼン232mgを室温で加えた後、4時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール20m1に溶解し終夜還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧留去後、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製して表題化合物を白色固体として59mg得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 3. 00 (1H, dd, J=4. 8, 17. 1Hz), 3. 44 (1H, dd, J=7. 5Hz), 4. 16 (1H, dd, J=4. 8, 7. 5Hz), 7. 52-7. 66 (3H, m)

25 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(2-メトキシ-1-オキ

<u>ソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製</u>造

上記1)で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 52 (3H, d, J=2. 1 Hz), 3. 10 (1H, dd, J=3. 9, 16. 8Hz), 3. 60 (1H, dd, J=7. 8, 16. 8Hz), 3. 68 (3H, s), 4. 26 (1H, dd, J=3. 9, 7. 8Hz), 7. 48-7. 59 (1H, m), 7. 82 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 89 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 94 (1H, s), 8. 06-8. 12 (1H, m), 8. 45-8. 50 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 339.1 [M+H] + (実施例38)

15

20

25

5

10

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチャー4-(2-モルホリン-4-7) 2 2 3 トリアゾール

1) 2ーモルホリンー6ーブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2ークロロー6ーブロモキノリン78mgのジメチルスルホンアミド2m1溶液に、モルホリン0.28m1、炭酸カリウム490mgを室温にて順次加えた後、115度にて7時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物63mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 293.1 [M+H] +

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオ 5 ロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結 果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR(400MHz、CDC1₃)δ:2.52(3H, d, J=2.0 Hz),3.76(4H, t, J=4.8Hz),3.88(4H, t, J=4. 10 8,9.6Hz),7.02(1H, d, J=9.6Hz),7.49(1H, t, J=4.8Hz),7.82(1H, d, J=9.2Hz),8.00(2 H, dd, J=2.2,9.0Hz),8.04(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, t),8.44(1H, d, J=4.4Hz) ESI-MS Found:m/z 391.2 [M+H] +

$$H_3C$$
 $N = N$
 F

20

25

4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フル オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 1) 7-((トリフルオロメチル) スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロ メン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7ーヒドロキシー3ーメチルー4Hークロメンー4ーオン120mgのピリジン3m1溶液に、トリフルオロメタンスプルホン酸無水物0.23m1を0度にて加えた後、室温にて2時間攪拌した。反び液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて分離精製し表題化合物183mgを白色固体と

して得た。

5

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 05 (3H, d, J=0. 8 Hz), 7. 30 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 7. 40 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 83 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 83 (1H, d, J=9. 2Hz)

ESI-MS Found: m/z 309. 1 [M+H] +

2) <u>4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-</u>フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

10 上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 08 (3H, d, J=1. 2)
15 Hz), 2. 54 (3H, d, J=2. 0Hz), 7. 51 (1H, t, J=4. 8Hz), 7. 84 (2H, dd, J=1. 2, 8. 4Hz), 7. 92 (1H, s), 8. 09 (1H, t, J=8. 2Hz), 8. 35 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 48 (1H, d, J=4. 8Hz)

ESI-MS Found: m/z 359. 1 [M+H] +

20 (実施例40)

$$\begin{array}{c|c} & H_3C \\ & N \\ \hline \end{array}$$

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-(4-)チルピペラジン-1-7ル) -41 -41 -42 -42 -43 -41 トリアン-12 -13 -14 -15 -17 -17 -19

25 1) 2-(4-メチルピペラジン) - 6-ブロモキノリンの製造
 窒素雰囲気下、2-クロロー6-ブロモキノリン63mgのジオキサン3m1溶

20

液に、1-メチルピペラジン $130\,\mathrm{mg}$ を室温にて順次加えた後、 $115\,\mathrm{g}$ にて 11時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 3/1)にて分離精製し表題化合物 $45\,\mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 306. 1 [M+H] +

2) 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-(4-)メチルピペラジン-1-7ル) -41リン-61, 21, 31トリアゾールの製造

10 上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 38 (3H, s), 2. 52 (3H, d, J=1. 6Hz), 2. 58 (4H, t, J=5. 2Hz), 3. 82 (4H, t, J=4. 8Hz), 7. 04 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 49 (1H, dd, J=4. 8, 7. 6Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 94-8. 00 (2H, m), 8. 02 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 09 (1H, t, J=8. 2, Hz), 8. 45 (1H, d, J=1.

ESI-MS Found:m/z 404.2 [M+H] + (実施例41)

=4.8 Hz

1) <u>6-ブロモー2-イソプロピルーイミダゾ [1,2-a] ピリジンの製造</u>

88

- 3-メチルー2-ブタノン2. 24gの無水メタノール20 m 1 溶液を-15 度に冷却し、臭素866 μ 1 を滴下した。-15 度にて5 分間、室温にて1 時間攪拌したのち、水20 m 1 を加えさらに2 時間攪拌した。炭酸カリウム2. 6 g を
- 5 加えた後ジエチルエーテルにて生成物を抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール80m1に溶かし、2 ーアミノー 5 ーブロモピリジン2.94gを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。

10 リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75: 25) にて 精製して表題化合物を白色固体として1.46g得た。

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 1. 35 (6H, d, J=6. 9 Hz), 3. 09 (1H, sept, J=6. 9Hz), 7. 16 (1H, dd, J=1. 9, 9. 6Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシ

- 15 9. $6 \,\mathrm{Hz}$), 8. 19 (1H, d, J = 1. $9 \,\mathrm{Hz}$)
 - ESI-MS Found: m/z 239.1 [M+H] +
 - 2) 4-(2-7)プロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6 ーイル) -1-(2-7)プロピリジン-3 ーイル) -5 ーメチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造
- 20 上記で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-7)ルオロピリジン-3-4ル)-5-4チル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

 1 HNMR (300MHz, CDCl $_{3}$) δ : 1. 40 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 47 (3H, d, J=2. 2Hz), 3. 15 (1H, sept,

- 25 J=6.8Hz), 7.43 (1H, t, =0.7Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, dt, J=9.3, 0.7Hz), 8.06-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.54 (1H, dd, J=1.0, 1.7Hz)
 - ESI-MS Found: m/z 337. 1 [M+H] +

(実施例42)

5 3] トリアゾール

実施例5で用いた6ーブロモキノリンの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸5ーオキソー5,6,7,8ーテトラヒドローナフタレンー2ーイルエステルを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 16-2. 23 (2H, m),
10 2. 50 (3H, d, J=2. 0Hz), 2. 69-2. 72 (2H, m), 3.
05-3. 08 (2H, m), 7. 48-7. 51 (1H, m), 7. 69 (1
H, d, J=8. 4Hz), 7. 80 (1H, m), 8. 06-8. 14 (1H, m), 8. 15 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 45-8. 47 (1H, m)

15 ESI-MS Found:m/z 323.2 [M+H] + (実施例43)

$$H_3C-N$$
 CH_3
 $N=N$
 F

20 1) 5-ブロモー2-メチルー1-オキソーイソインドリンの製造

実施例36-1で用いたイソプロピルアミンの代わりにメチルアミンを用いるほかは実施例36-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 1-(2-7) カーピリジン-3-4 ル) -5- メチル-4-(2- メチ

N-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリア ゾールの製造

実施例36-2で用いた5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキソーイソインドリンの代わりに上記1)で得た5-ブロモ-2-メチル-1-オキソーイソインドリンを用いるほかは実施例36-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

 $^{1}\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl $_{3}$) δ : 2. 51 (3H, d, J=2. 0 Hz) , 3. 24 (3H, s) , 4. 47 (2H, s) , 7. 49-7. 52 (1H, m) , 7. 81 (1H, d, J=8. 0Hz) , 7. 95 (1H, d,

10 J=8.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 324.2 [M+H] + (実施例44)

- 15 4-(2-エチル-3-メチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール
 - 1) <u>N-(5-ヨード-1H-ピリジン-2-イリデン) -トルエン-4-スノレ</u> ホンアミドの製造
- 20 5-ヨードー2ーアミノピリジン25g、パラトルエンスルホニルクロライド2
 3.9gのピリジン125ml溶液を100度にて攪拌した。室温に冷却した7後、水250mlを加え室温にて3時間攪拌下した。析出物をろ取、減圧乾燥して、表題化合物44.1gを得た。
 - 2) 2-[2-(トルエン-4-スルホニルイミノ)-2H-ピリジン-1-イ
- 25 /ル] ーペンタン-3-オンの製造
 - 上記1)で得られた化合物25.6g、2-ブロモーペンタン-3-オン13.

56gをテトラハイドロフラン260m1に溶解、0度に冷却後、ジイソプロピルアミン35.8m1を滴下した。室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し目的化合物を黄色アモルファスとして22.4g得た。

5

3) 6-ョード-2-エチル3-メチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

上記2)で得られた化合物22.4gをクロロホルム220m1に溶解し、0度 に冷却後、トリフルオロ酢酸無水物17.3m1を滴下した。室温にて終夜攪拌 した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 を加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶 媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物を 淡黄色固体として11.4g得た。

- 15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 32 (3H, t, J=7. 6 Hz), 2. 39 (3H, s), 2. 76 (2H, q, J=7. 6Hz), 7.
 26 (1H, dd, J=1. 6, 9. 4Hz), 7. 34 (1H, dd, J=0. 8, 9. 4Hz), 8. 04 (1H, dd, J=0. 8, 1. 6Hz)
 - 4) 4 (2 x + y 3 y + y 4) + (2 a) + (2 a)
- 20 <u>ル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造</u>

上記3) で得られたハライドと参考例1で得られた1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 37 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 59 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 2. 82 (2H, q, J=7. 6Hz), 7. 40-7. 52 (2H, m), 7. 66 (1H, d, J=9. 2Hz), 8. 02-8. 11 (1H, m), 8. 34 (1H, s), 8. 42-8. 50 (1H, m)

PCT/JP2005/004379

92

ESI-MS Found:m/z 337.2 [M+H] + (実施例45)

10

15

20

1) 5-ブロモー2-メチルカルボニルオキシー1-インダノンの製造

5-ブロモー1-インダノン200 m g のアセトニトリル30 m 1 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン465 m g を室温で加えた後、4 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸40 m 1 に溶解し室温で炭酸銀 340 m g を加えた後、12 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した後、2 ロロホルムに溶解した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 0 0 m g 得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 18 (3H, s), 3. 03 (1H, dd, J=4. 5, 17. 1Hz), 3. 64 (1H, dd, J=7. 5, 17. 1Hz), 5. 39 (1H, dd, J=4. 5Hz), 7. 5Hz), 7. 55-7. 69 (3H, m)

2) 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-7) カルボニルオキシーインダン-5-7ル) -5-7 チルー 1 H -1 [1 , 2 , 3] トリアゾールの製造

上記1)で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3 25 ーイル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリア ゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 21 (3H, s), 2. 52 (3H, d, J=2.1Hz), 3. 13 (1H, dd, J=5.1, 17.1 Hz), 3. 75 (1H, dd, J=7.8, 17.1Hz), 5. 49 (1H, dd, J=.5.1, 7.8Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 85 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 92 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 96 (1H, s), 8. 05-8. 12 (1H, m), 8. 45-8. 49 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 367.1 [M+H] + (実施例46)

$$H_3C$$
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N

5

10

1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル) -4-(2-7)プロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -5-7 チル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 4 1 で得られたハライドと参考例 3 で得られたスズ試薬 1 ー (2 ーフルオ 15 ロピリジンー5ーイル) ー 5 ーメチルー 4 ートリブチルスタニルー 1 Hー [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。 ¹HNMR (3 0 0 MH z、CDC 1₃) δ: 1. 4 0 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2. 5 3 (3 H, s), 3. 1 5 (1 H, sept, J=6.9 Hz), 7. 19-7. 29 (1 H, m), 7. 40-7. 5 0 (2 H, m), 7. 6 7 20 (1 H, d, J=9.6 Hz), 7. 9 9-8. 0 9 (1 H, m), 8. 4 5 (1 H, s), 8. 5 3 (1 H, s)

ESI-MS Found:m/z 337.0 [M+H] + (実施例47)

10

15

20

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソー4-ヒドロキシーインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 実施例45で得られた1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソー2-メチルカルボニルオキシーインダン-5-イル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾール 6mgのテトラヒドロフラン1m1溶液に2M 水酸化ナトリウム水溶液3滴を室温で加えた。室温で1時間攪拌後、クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物1.3mgを白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 52 (3H, d, J=2. 1 Hz), 2. 89 (1H, brs), 3. 10 (1H, dd, J=5. 1, 16. 5Hz), 3. 66 (1H, dd, J=7. 5, 16. 5Hz), 4. 61 (1 H, dd, J=5. 1, 7. 5Hz), 7. 49-7. 53 (1H, m), 7. 86 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 90 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 96 (1H, s), 8. 06-8. 13 (1H, m), 8. 47-8. 50 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 325.2 [M+H] + (実施例48)

4-(2-シクロプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー<math>6-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) <u>6ーブロモー 2 ーシクロプロピルーイミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの製造</u>
 25 シクロプロピルメチルケトン 2. 2 4 g の無水メタノール 2 0 m l 溶液を - 1 5 度に冷却し、臭素 8 6 6 µ l を滴下した。 0 度にて 5 分間、室温にて 1 時間攪拌

したのち、水20m1を加えさらに2時間攪拌した。炭酸カリウム2.6gを加えた後ジエチルエーテルにて生成物を抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール80m1に溶かし、2-アミノー5-ブロモピリジン2.94gを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、

5 溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて 精製して表題化合物を白色固体として1.77g得た。

¹HNMR (300MHz, CDC13) δ:0.82-1.08 (4H, m),

10 1.93-2.08 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=9.6Hz), 7.

33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=9.6Hz), 8.16 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 237.1 [M+H] +

- 15 <u>ル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2,</u>3] トリアゾールの製造

上記1) で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 98-1. 03 (4H, m), 2. 00-2. 18 (1H, m), 2. 47 (3H, d, J=1. 2Hz), 7. 45-7. 52 (3H, m), 7. 60 (1H, d, J=9. 3Hz), 8. 0 6-8. 10 (1H, m), 8. 46 (1H, td, J=1. 7, 4. 8Hz), 8. 51 (1H, dd, J=1. 0, 1. 7Hz)
- 25 ESI-MS Found:m/z 335.2 [M+H] + (実施例49)

1) <u>5ーブロモー2ーシクロプロピルー1ーオキソーイソインドリンの製造</u>
 窒素雰囲気下、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル700mgをトルエン20mlに溶解しシクロプロピルアミン0.40mlとトリエチルアミン1.0mlを加え、加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/へキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物336mgを白色固体として得た。¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ:0.68-0.93(4H, m),2.88-2.93(1H, m),4.29(2H, s),7.56-7.59(2H, m),7.68(1H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS Found: m/z 252.1 [M+H] +

15 2) 4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、5ーブロモー2ーシクロプロピルー1ーオキソーイソインドリン 300mgと1ー(2ーフルオロピリジン-3ーイル)ー4ートリーnーブチル 20 スズー5ーメチルー1Hー[1,2,3]トリアゾール185mgをトルエン1 0mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム45mgを加え、加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=3/1、5/1)にて分離精製し、表題化合物

25 87.7mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 88-0. 98 (4H, m), 2. 50 (3H, d, J=2. 4Hz), 2. 95-3. 00 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 93 (1H, m), 7. 94-7. 95 (2H, m), 8. 06-8. 10 (1H, m), 8. 4 5-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 350.2 [M+H] + (実施例50)

5

10

15

4-(2-イソプロピル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオ

窒素雰囲気下、5-ブロモー1-オキソインダン100mgをテトラヒドロフラ

1) 5-ブロモー2-イソプロピルー1-オキソインダンーの製造

ン2mlに溶解し、-78度まで冷却後、-78度まで冷却後、-78度まで冷却後、-78度など溶液 -78度で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/-78度で2時間攪拌した。

2) 4-(2-イソプロピル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フ
 20 ルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

実施例20で用いた5-ブロモー2,2-ジメチルー1-オキソインダンの代わりに上記1)で得られた5-ブロモー2-イソプロピルー1-オキソインダンーを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 83 (3H, d, J=6. 8 Hz), 1. 08 (3H, d, J=7. 2Hz), 2. 43-2. 47 (1H, m), 2. 51 (3H, d, J=2. 0Hz), 2. 70-2. 76 (1H,

m), 2. 99-3. 04 (1H, m), 3. 20-3. 26 (1H, m), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 77 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 8 6 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 97 (1H, s), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 07-8. 47 (1H, m)

5 ESI-MS Found:m/z 351.2 [M+H] + (実施例51)

$$\begin{array}{c|c} & H_3C \\ \hline \\ H_3C \\ \hline \\ O \\ \hline \\ CH_3 \\ \end{array}$$

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3) チルー2-3 チルカル ボニルオキシ-1-3 オングン-5-7ル) -5-3 チルー1 H-1 [1, 2,

10 3] トリアゾール

15

実施例 45 で得られた 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-4-(1-3)キソー2-3 チルカルボニルオキシーインダン-5 ーイル)-5 ーメチルー 1 H ー [1, 2, 3] トリアゾール 10 m g のジメチルホルムアミド 1 m 1 溶液に 60%水素化ナトリウム 3 m 3 を室温で加えた。室温で 30 分攪拌後、ヨウ化メチル 5 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物3.5 mgを白色固体として得た。

- ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ:1. 52 (3H, s), 2. 12 (3H, s), 2. 51 (3H, d, J=2. 1Hz), 3. 24 (1H, d, J=16. 8Hz), 3. 59 (1H, d, J=16. 8Hz), 7. 47-7. 55 (1H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 91 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 06-8. 12 (1H,
- 25 m), 8. 45-8. 49 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 381. 1 [M+H] +

(実施例52)

5

10

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチ n-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ アゾール

実施例51で得られた1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル)-4ー(2ーメチルー2ーメチルカルボニルオキシー1ーオキソインダンー5ーイル)-5ーメチルー1Hー [1, 2, 3]トリアゾール30mgのテトラヒドロフラン1m1 溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液100 μ 1を室温で加えた。室温で1時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物10mgを白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 49 (3H, s), 2. 52 (3H, d, J=1.8Hz), 2. 70 (1H, brs), 3. 32 (3H, s), 7. 47-7. 59 (1H, m), 7. 83 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 90 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 93 (1H, s), 8. 0 5-8. 12 (1H, s), 8. 42-8. 49 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 351. 2 [M+H] +

20 (実施例53)

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3)+キシ-2-3+ル-11-オキソインダン-5-7ル) -5-3+ル-1H--11, 2, 3]トリア

ゾール

5

10

15

25

1) 5-ブロモー2-メチルカルボニルオキシー1-インダノンの製造

5-ブロモー1-インダノン1.0gのアセトニトリル150m1溶液に [ヒドロキシ(p.ーニトロベンゼンスルホニルオキシ)ョード] ベンゼン2.1gを室温で加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸200m1に溶解し室温で炭酸銀1.7gを加え、12時間、加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した後、クロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を白色固体として910mg得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 18 (3H, s), 3. 03 (1H, dd, J=4. 5, 17. 1Hz), 3. 64 (1H, dd, J=7. 5, 17. 1Hz), 5. 39 (1H, dd, J=4. 5Hz), 7. 5Hz), 7. 55-7. 69 (3H, m)

2) 5 - ブロモー2 - メチルー2 - メトキシー1 - インダノンの製造

上記1) で得られた 5-プロモー2-メチルカルボニルオキシー1-インダノン $850\,\mathrm{mg}$ のジメチルホルムアミド $20\,\mathrm{ml}$ 溶液に 60%水素化ナトリウム 64 $0\,\mathrm{mg}$ を室温で加えた。室温で 10分攪拌後、ヨウ化メチル $3.5\,\mathrm{ml}$ を加え、

20 室温で1時間攪拌した。5%含水ジメチルホルムアミド2m1を加えさらに室温 で1時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10) にて精製して表題化合物400mgを 白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 44 (3H, s), 3. 05 (1H, d, J=17. 5Hz), 3. 28 (3H, s), 3. 33 (1H, d, J=17. 5Hz), 7. 52-7. 66 (3H, m)

3) 1 - (2 - 7) カロピリジン-3 - 7 カー (2 - 3 + 5) カーシー 2 - 3 + 5

上記2)で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 48 (3H, s), 2. 51 (3H, d, J=2. 1Hz), 3. 15 (1H, d, J=17. 4Hz), 3. 33 (3H, s), 3. 44 (1H, d, J=17. 4Hz), 7. 45-7. 53 (1H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 79 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 05-8. 12 (1H, m), 8. 44-8. 50 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 381.1 [M+H] + (実施例54)

4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキソインダン-5- イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 及び 4-((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例53で得られたラセミ体1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキソインダン-5-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール7.0mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム;ヘキサン/エタノール=400/600)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(2S*, 2R*)体と称する化合物2.5mgを、後画分より、便宜上、表題化合物の(2R*, 2S*)体と称する化合物2.5mgを共に白色固体として得た。

$$H_3C$$
 $N = N$
 H_3C
 $N = N$

5

10

15

20

25

4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキソインダン-5- イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) 1. 48 (3H, s), 2. 51 (3 H, d, J=2. 1Hz), 3. 15 (1H, d, J=17. 4Hz), 3. 3 3 (3H, s), 3. 44 (1H, d, J=17. 4Hz), 7. 45-7. 5 3 (1H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 79 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 05-8. 12 (1H, m), 8. 44-8. 50 (1H, m)

10 ESI-MS Found:m/z 381.1 [M+H] +

4-((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキソインダン-5- イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 15 1. 48 (3H, s), 2. 51 (3H, d, J=2. 1Hz), 3. 15 (1 H, d, J=17. 4Hz), 3. 33 (3H, s), 3. 44 (1H, d, J =17. 4Hz), 7. 45-7. 53 (1H, m), 7. 81 (1H, d, J =8. 1Hz), 7. 79 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 05-8. 12 (1H, m), 8. 44-8. 50 (1H, m)
- 20 ESI-MS Found:m/z 381.1 [M+H] + (実施例55)

<u>1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-4- (2-ピロリジン-1-イルー</u>

<u>キノリン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール</u>

1) 2-ピロリジン-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロー6-ブロモキノリン40mgのジオキサン2m1溶液に、ピロリジン100mgを室温にて順次加えた後、115度にて6時間攪拌 した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物35mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 277. 0 [M+H] +

10 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ピロリジン-1-イル) ルーキノリン-6-イル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,

15 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 2. 07 (3H, t, J=6.8 Hz), 2. 52 (3H, d, J=2.0Hz), 3. 66 (4H, brs), 6. 78 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 49 (1H, t, J=6.2Hz), 7. 80 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 93 (2H, t, J=10.6Hz), 8. 01 (1H, d, J=2.0Hz), 8. 01 (1H, t, J=8.4, 16.8Hz), 8. 45 (1H, d, J=4.4Hz)

ESI-MS Found:m/z 375.2 [M+H] + (実施例 56)

20

25

1) <u>7-(.(トリフルオロメチル) スルホニロキシ) -2-メチル-4H-クロ</u>メン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7ーヒドロキシー2ーメチルー4Hークロメンー4ーオン110 mgのピリジン3ml溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.2mlを0度にて加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて分離精製し表題化合物112mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 309. 1 [M+H] +

2) 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4-メチル-クロメン-7-7ル) -1 H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、

20 表題化合物を白色固体として得た。

5

10

15

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 43 (3H, s), 2. 55 (3H, s), 6. 21 (1H, s), 7. 48-7. 56 (1H, m), 7. 83 (1H, dd, J=1. 2, 8. 4Hz) 7. 91 (1H, d, J=1. 2 Hz), 8. 05-8. 15 (1H, m), 8. 29 (1H, J=8. 0Hz),

25 8.48 (1H, J=4.8Hz) ESI-MS Found:m/z 337.1 [M+H] + (実施例57)

10

15

1-(2-7)ルオロピリジン-5-イル) -4-(1-3)キソー2-メチルーインダン-5-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例20で用いた5ーブロモー2,2ージメチルー1ーオキソインダンの代わりに5ーブロモー2ーメチルー1ーオキソインダンを用い、参考例1の化合物1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル)ー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1,2,3]トリアゾールの代わりに参考例3の化合物1ー(2ーフルオロピリジンー5ーイル)ー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1,2,3]トリアゾールを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ:1.36(3H, d, J=6.8 Hz), 2.57(3H, s), 2.79-2.83(1H, br), 3.4 6-3.52(1H, m), 7.21-7.23(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1 H, s), 8.02-8.05(1H, m), 8.45(1H, s) ESI-MS Found:m/z 323.2 [M+H] + (実施例 58)

 $\frac{1-(2-7)(2-3)(2-3)(2-3)}{1-(2-7)(2-3)(2-3)(2-3)(2-3)} - \frac{1-(2-7)(2-3)(2-3)(2-3)}{1-(2-7)(2-3)(2-3)} - \frac{1-(2-7)(2-3)(2-3)}{1-(2-7)(2-3)(2-3)} - \frac{1-(2-7)(2-3)(2-3)}{1-(2-7)(2-3)} - \frac{1-(2-7)(2-7)(2-3)}{1-(2-7)(2-7)} - \frac{1-(2-7)(2-7)(2-7)}{1-(2-7)(2-7)} - \frac{1-(2-$

実施例20で用いた5-ブロモー2,2-ジメチルー1-オキソインダンの代わりに5-ブロモー1-オキソー1H-インデンを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

 1 HNMR(400MHz、CDCl₃) δ : 2. 37(3H, d, J=1. 2 Hz), 3. 87(1H, m), 4. 55(1H, m), 7. 44-7. 47(1H, m), 7. 58-7. 66(2H, m), 7. 81(1H, s), 7. 99-8. 03(1H, m), 8. 43-8. 44(1H, m)\\
ESI-MS Found: m/z 613. 3 [2M+H] + (実施例 59)

5

15

10 実施例20で用いた5ーブロモー2,2ージメチルー1ーオキソインダンの代わりに5ーブロモー2ーメチルー1ーオキソー1Hーインデンを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 92 (3H, d, J=2. 0 Hz), 2. 48 (3H, d, J=2. 4Hz), 7. 21-7. 22 (1H, m), 7. 48-7. 51 (4H, m), 8. 05-8. 09 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 321.1 [M+H] + (実施例60)

$$H_3C$$
 $N > N$

 20 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(3-メチル-4-オキソー4 H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン -4-オンと参考例3と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン -5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR .(400MHz, CDCl₃) δ: 2. 07 (3H, d, J=1. 2)
5 Hz), 2. 60 (3H, s), 7. 22 (1H, dd, J=3. 6, 8. 8),
7. 80 (1H, dd, J=1. 6, 8. 4Hz), 7. 84 (1H, s), 7.
90 (1H, s), 8. 00-8. 07 (1H, m), 8. 35 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 44-8. 47 (1H, d, m)
ESI-MS Found: m/z 337. 1 [M+H] +

10 (実施例61)

- 15 1) <u>5 ブロモー 2 シクロプロピルー 1 オキソーイソインドリンの製造</u> 実施例 4 9 - 1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。
 - 2) 4-(2-シクロプロピルーブチルー1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造
- 20 実施例 49-2 で用いた参考例 1 の化合物 1-(2-7)ルオロピリジン 3-4ル) -4-トリブチルスズー5-メチルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾールの代わりに参考例 3 の化合物 1-(2-7)ルオロピリジン-5-4ル) -4-トリブチルスズー5-メチルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾールを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。
- 25 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 88-0. 98 (4H, m), 2. 55 (3H, s), 2. 96-3. 00 (1H, m), 4. 41 (2H,

s), 7. 20-7. 23 (1H, m), 7. 77 (1H, d, J=8. 4H z), 7. 93-7. 95 (2H, m), 8. 01-8. 05 (1H, m), 8. 45 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 350.0 [M+H] +

5 (実施例62)

4-(ベンズチアゾール-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

6-プロモベンゾチアゾールと参考例1のスズ試薬1-(2-フルオロピリジ 10 ン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様な方法により反応を行い、表題化合物を無色 色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 53 (3H, d, J=2. 0 Hz), 7. 48-8. 48 (6H, m), 9. 06 (1H, s)

15 ESI-MS Found:m/z 312.0 [M+H] + (実施例63)

$$H_3C$$
 $N = N$
 $N = N$

トリアゾール

20

4-(5-7)ルオロー3ーメチルー4-オキソー4Hークロメンー7-イル) ー 1-(2-7)ルオロピリジンー3-イル) -5-メチルー1Hー[1, 2, 3]

1) <u>1-(2-フルオロ-4,6-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オンの</u> 製造 窒素雰囲気下、三塩化アルミニウム2.4g、二塩化亜鉛240mgのジクロロエタン40ml溶液に、3,5一ジメトキシー1ーフルオロベンゼン2gのジクロロエタン5ml溶液、プロピオニルクロライド1.3mgのジクロロエタン5ml溶液を一10度にて順次滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に20%塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて分離精製し表題化合物1.5gを白色固体として得た。

2) 1-(6-7)ルオロー2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン

10 の製造

5

窒素雰囲気下、上記1)で得た化合物1.5gのトルエン20m1溶液に三塩化アルミニウム2.4gを加えた後、95度にて8時間攪拌した。反応液に水を加えた後、析出してきた白色固体を濾取し表題化合物930mgを白色固体として得た。

15 ESI-MS Found: m/z 185. 0 [M+H] +

3) <u>5 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 H - クロメン - 4 - オンの</u> 製造

窒素雰囲気下、上記2)で得た化合物930mgのボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス2.2ml溶液にジメチルホルムアミド8.4mlを020度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌した。反応液に、五塩化リン1.74gとジメチルホルムアミド45mlの混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に塩酸メタノール溶液を加えた後、70度にて20分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物980mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 195. 0 [M+H] +

4) <u>5-フルオロ-7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチ</u>ル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3)で得た化合物980mgのピリジン10m1溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物1.7m1を0度にて加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、

5 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物 760mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 327.0 [M+H] +

5) 4-(5-7)ルオロー3 -メチルー4 - オキソー4 H - クロメンー7 - イル) -1-(2-7) - 3 - イル) - 5 - メチルー1 H - [1, 2, 2]

10 3] トリアゾールの製造

上記4)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 03 (3H, d, J=0. 8 Hz), 2. 54 (3H, d, J=2. 0Hz), 7. 49-7. 54 (2H, m), 7. 72 (1H, s), 7. 76 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 0 9 (1H, t, J=8. 2Hz), 8. 49 (1H, d, J=4. 8Hz) ESI-MS Found: m/z 355. 0 [M+H] +

20 (実施例64)

$$H_3C$$
 $N \leq N$

5-メチルー4-(3-メチルー4-オキソー4 H-クロメンー7-イル) -1-(ピリジン-3-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール

7-((トリフルオロメチル) スルホニロキシ) -3-メチルー4 H-クロメン 25 -4 - オンと参考例6 と同様のアルキルスズ化合物1-(3-ピリジル) -5- メチルー4 - トリブチルスタニルー1 H-[1,2,3] トリアゾールを用い、

実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 08 (3H, d, J=1. 2 Hz), 2. 61 (3H, s), 5. 59 (1H, dd, J=5. 0, 8. 2Hz), 7. 82 (1H, dd, J=1. 6, 8. 4Hz), 7. 85 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 90-7. 96 (2H, m), 8. 35 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 81-8. 86 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 3 19.1 [M+H] + (実施例65)

10

15

5

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-8) タンスルホニル-4 リン-6-7ル) -5-8 チル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

6-ブロモー2-メタンスルホニルーキノリンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 60 (3H, d, J=2. 0 Hz), 3. 40-3. 55 (3H, m), 7. 49-7. 57 (1H, m), 8. 05-8. 56 (7H, m)

20 ESI-MS Found:m/z 384.0 [M+H] + (実施例66)

- 1) (6-ブロモ-2-キノリル) メチル (メチルエチル) アミンの製造
- 5 窒素雰囲気下、2-クロロー6-ブロモキノリン63mgのジメチルスルホンアミド5m1溶液に、N-メチルイソプロピルアミン180mg、炭酸カリウム200mgを室温にて順次加えた後、110度にて4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物18mgを
 - 白色固体として得た。 1 HNMR(400MHz、CDCl $_3$) δ :1.23(6H, d, J=6.8

Hz), 2. 99 (3H, s), 4. 94-5. 03 (1H, m), 6. 88 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 49-7. 58 (2H, m), 7. 69

- 15 (1H, dd, J=0.8, 2.0Hz), 7.74 (1H, d, J=9.2Hz)
 - ESI-MS Found: m/z 279.1 [M+H] +
 - 2) 4-[(2-7) + (2-7)
- 20 トリアゾールの製造
 - 上記 1)で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-7) ロピリジン-3-7 ル)-5- メチル-4- トリブチルスタニル-1 H-[1,2,3] トリアゾールを用い、実施例 2 O と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。
- 25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 22-1. 30 (6H, m), 2. 51 (3H, d, J=2. 4Hz), 3. 04 (3H, s), 5. 00-5. 10 (1H, m), 6. 94 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 45-7. 5 2 (1H, m), 7. 77 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 94 (2H, t,

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

J=6.6Hz), 7.99(1H, brs), 8.05-8.15(1H, m), 8.45(1H, dt, J=1.6, 3.2, 4.8Hz)
ESI-MS Found:m/z 377.2[M+H]+
(実施例6.7)

5

 $4-(3-\checkmark)2)\nu-4-3+2-3$, 4-3ヒドロキナゾリン-6-4ル) $-1-(2-7)\nu$ オロピリジン-3-4ル) -5-2チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、6ーブロモー3ーベンジルー4ーオキソー3,4ージヒドロキナ 10 グリン102mgのジメチルホルムアミド3mL溶液に参考例1で得られた1ー (2ーフルオロピリジンー3ーイル)ー4ートリブチルスタニルー1Hー[1,2,3]トリアゾール78.4mg、トリス (ベンジリデンアセトン)ジパラジウム8.8mgおよびトリフェニルアルシン18.7mgを加え、80度にて8時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製し表題化合物6.0mgを無色色固体として得た。

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:2.55(3H, d, J=1.9 Hz),5.24(2H, s),7.33⁷7.39(5H, m),7.50 20 (1H, dd, J=4.7 and 6.9Hz),7.85(1H, d, J= 8.4Hz),8.06-8.12(1H, m),8.15(1H, s),8. 38-8.47(2H, m),8.59(1H, d, J=2.2Hz) ESI-MS Found:m/z 413.1[M+H]+ (実施例68)

20

25

$$H_3C$$
 CH_3
 $N=N$
 N

1 - (2-7)ルオロピリジン-3-(2-7) - (2

5 1) <u>トリフルオロメタンスルホン酸6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-</u> テトラヒドローナフタレン-2-イルエステルの製造

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸5ーオキソー5,6,7,8ーテトラヒドローナフタレンー2ーイルエステル200mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、60%水素化ナトリウム54mgとヨウ化メチル1.0mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物42mgを黄色油状物として得た。

2) <u>1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-6-メチル</u> 15 <u>-5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イル)-5-メチル-1</u> H-[1,2,3]トリアゾールの製造

実施例20で用いた5-ブロモー2,2-ジメチル―1-オキソインダンの代わりに上記1)で得られたトリフルオロメタンスルホン酸6-メチルー5-オキソー5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イルエステルを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (3H, d, J=6. 4 Hz), 1. 88-1. 99 (1H, m), 2. 22-2. 29 (1H, m), 2. 50 (3H, d, J=1. 6Hz), 2. 62-2. 68 (1H, m), 3. 05-3. 16 (2H, m), 7. 48-7. 51 (1H, m), 7. 68 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 77 (1H, s), 8. 06-8. 10 (1H,

m), 8. 15 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 45-8. 46 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 337.2 [M+H] + (実施例69)

4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) - 1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) <u>3 - ベンジルー4 - オキソー6 - (2 - トリメチルシリルエチニル) - 3</u>, 4 - ジヒドロキナゾリンの製造

- - 2) 3-ベンジルー6-エチニルー4-オキソー3,4-ジヒドロキナゾリンの

20 製造

25

5

窒素雰囲気下、上記1)で得た化合物 $5.70 \,\mathrm{mg}$ のメタノール $3.4 \,\mathrm{mL}$ 溶液に炭酸カリウム $1.16 \,\mathrm{g}$ を加え室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち水を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン= 1/1)にて分離精製し表題化合物 $3.2.2 \,\mathrm{mg}$ を無色油状物として得た。

 1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 3. 19 (1H, s), 5. 20

(2H, s), 7. 31-7. 37 (5H, m), 7. 65 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 81 (1H, dd, J=1. 9 and 8. 5Hz), 8. 1 0 (1H, s), 8. 45 (1H, d, J=1. 9Hz)

3) 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル

5) -1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

10 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて分離精製し表題化合物 2 3. $0 \, \mathrm{mg}$ を無色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 5. 24 (2H, s), 7. 3 1-7. 39 (5H, m), 7. 46-7. 61 (3H, m), 7. 80-7.

15 84 (3H, m), 8. 13 (1H, s), 8. 36 (1H, s), 8. 52 (1H, dd, J=2. 0 and 8. 6Hz), 8. 69 (1H, d, J=1. 9Hz)

ESI-MS Found:m/z 352.0 [M+H] + (実施例70)

20

4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5ーイル) -1-(2ーフルオロピリジンー4ーイル) -5-メチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール

- 1) 4-アジド-5-ブロモ-2-フルオローピリジンの製造

m1溶液を-78度に冷却後、2.66Mのn-ブチルリチウム/へキサン溶液3.8m1を滴下した。反応液を0度まで昇温、5分間攪拌した後、再び-78度にまで冷却し、5-ブロモ2-フルオローピリジン1.74gのテトラハイドロフラン5.0m1の溶液を加えた。-78度にて10分間攪拌した後n-ドデシルベンゼンスルホンアジド2.34gのテトラハイドロフラン5.0m1溶液を加え攪拌、反応液を-60度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として1.70g得た。

5

10

15

20

25

2) 1-(5-ブロモー2-フルオローピリジンー4-イル) -5-メチルー4ートリブチルスタニルー<math>1 H -1 H -1

上記1)で得た化合物1.70gのトルエン3.0m1溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン2.20gを加え120度にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を1ー(5ーブロモー2ーフルオローピリジン-3ーイル)-5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1,2,3]トリアゾールとの混合物として670mg得た。

3) <u>4-(2-イソプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-</u> (5-ブロモ-2-フルオローピリジン-4-イル)-5-メチル-1H-[1, 2,3]トリアゾールの製造

上記 2)で得られたスズ試薬の混合物と実施例 3 6 で得られたハライドを用い実施例 6 7 と同様にして表題化合物を 4-(2-4) プロピルー 1-3 キソーイソインドリンー 5-4 ル) -1-(5-7) ロモー 2-7 ル) -1-(5-7) アゾールとの混合物として 6. 0 mg 得た。

上記で得られた化合物の混合物 2. 5 m g をメタノールに溶解し、10%パラジウムー炭素 2. 5 m g を加え、室温にて20分攪拌した。触媒をろ取したのち溶媒を留去、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精

15

製し表題化合物 0.68 m g 得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 32 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 67 (3H, s), 4. 47 (2H, s), 4. 72 (1H, se pt, J=6. 8Hz), 7. 49-7. 56 (1H, m), 7. 73-7. 8 0 (1H, m), 7. 93-7. 99 (2H, m), 8. 47-8. 51 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 352.0 [M+H] + (実施例71)

$$\begin{array}{c|c} H_3C & & CH_3 \\ H_3C & & & N \\ H_3C & & & N \\ \end{array}$$

10 4-(2-tert-ブチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

 $^{1}HNMR$ (400MHz, CDC1 $_{3}$) $\delta:1.$ 56 (9H, s), 4. 43 (2H, s), 7. 55-7. 63 (3H, m)

ESI-MS Found: m/z 268.1 [M+H] +,

20 2) <u>4-(2-tert-ブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-</u> <u>1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]</u> トリアゾールの製造

実施例49-2で用いた5-ブロモー2-シクロプロピルー1-オキソインインドリンの代わりに上記1)で得られた5-ブロモー2-tert-ブチルー1-

25 オキソイソインドリンを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応を 行い、表題化合物を得た。 ¹HNMR (400MHz, CDC l₃) δ: 1. 60 (9H, s), 2. 49 (3H, d, J=2. 0Hz), 4. 55 (2H, s), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 78-7. 8O (1H, m), 7. 89-7. 91 (1H, m), 7. 93 (1H, s), 8. 05-8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 366.2 [M+H] + (実施例72)

4-(2-エチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フル オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモー2-エチルー1 - オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにエチルアミンを用いるほかは実施例 50-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

 $^{1}HNMR$ (400MHz, CDC $l_{\,3})$ $\delta:1.$ 27 (3H, t, $J\!=\!7.$ 2

15 Hz), 3. 66 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 36 (2H, s), 7. 58-7. 61 (2H, m), 7. 69-7. 71 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 240. 1 [M+H] +

2) 4-(2-エチル-1-オキソーイソインドリン<math>-5-イル) -1-(2-7) フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾー

20 ルの製造

5

10

実施例49-2で用いた5-ブロモー2-シクロプロピルー1-オキソイソインドリンの代わりに上記1)で得られた5-ブロモー2-エチルー1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

25 ¹HNMR (400MHz, CDC $\mathbf{1}_3$) δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 51 (3H, d, J=2. 0Hz), 3. 72 (2H, q, J=7.

2Hz), 4. 48 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 8 0-7. 83 (1H, m), 7. 84-7. 96 (1H, m), 7. 98 (1H, s), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 338. 2 [M+H] +

5 (実施例73)

- 10 窒素雰囲気下、2, 7-iジメトキシー4H-クロメンー4-オン103mgのトルエン5m1溶液に三塩化アルミニウム170mgを加えた後、90度にて4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、析出してきた白色固体を濾取し分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物62mgを白色固体として得た。
- 15 ¹HNMR(400MHz、CD₃OD)δ:4.02(3H, s), 5.58 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=2.0Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz) ESI-MS Found:m/z 193.0 [M+H] + 2) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ), -2-メトキシー4H-ク
- 20 ロメンー4ーオンの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得た化合物62mgのピリジン2m1溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.11mlを0度にて加えた後、室温にて20分間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、

25 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)に

て分離精製し表題化合物18mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found:m/z 325.0 [M+H] +

5 ゾールの製造

上記2)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブデルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

- 10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 54 (3H, d, J=2. 0 Hz), 4. 02 (3H, s), 5. 66 (1H, s), 7. 49-7. 54 (1H, m), 7. 84 (1H, dd, J=1. 2, 8. 0Hz), 7. 91 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 06-8. 13 (1H, m), 8. 28 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 48 (1H, d, J=4. 8Hz)
- 15 ESI-MS Found:m/z 353.1 [MI+H] + (実施例74)

20 リアゾール

実施例 69 で用いた 6-プロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの代わりに 7-プロモ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン 101 mgを用いるほかは実施例 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 16.7 mgを無色色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 56 (3H, d, J=2. 1 Hz), 3. 64 (3H, s), 7. 49-7. 53 (1H, m), 8. 05-8. 13 (4H, m), 8. 42-8. 48 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.0 [M+H] +

5 (実施例75)

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]ト リアゾール

10 実施例69で用いた6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの代わりに6-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン109mgを用いるほかは実施例69と同様の方法により反応を行い、表題化合物21.0mgを無色色固体として得た。

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:2.56(3H, d, J=1.6 15 Hz), 3.64(3H, s), 7.48-7.53(1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.6Hz), 8.06-8.12(2H, m), 8.36-8.48(2H, m), 8.59(1H, d, J=1.7Hz) ESI-MS Found:m/z 337.0 [M+H] + (実施例76)

20

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-[2-(2-)]ドロキシ-1-メチル-エチル) -1-オキソ-7イソインドリン-5-7ル] -5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモー2-(2-ヒドロキシー1-メチルーエチル)-1-オキソー

<u>イソインドリンの製造</u>

実施例49-1で用いたシクロプロピルアミンの代わりに2-ヒドロキシー 1-メチルーエチルアミンを用いるほかは実施例49-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

5 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 33 (3H, d, J=7. 2 Hz), 3. 72-3. 76 (1H, m), 3. 85-3. 89 (1H, m), 4. 35-4. 50 (3H, m), 7. 58-7. 61 (2H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0Hz)

ESI-MS Found: m/z 270.0 [M+H] +

10 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチルーエチル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル]-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

実施例49-2で用いた5-ブロモー2-シクロプロピルー1-オキソイソインドリンの代わりに上記1)で得た5-ブロモー2-(2-ヒドロキシー1-メチルーエチル)-1-オキソーイソインドリンを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 38 (3H, d, J=7. 2 Hz), 1. 63 (1H, br) 2. 50 (3H, d, J=2. 0Hz), 3. 77-3. 82 (1H, m), 3. 90-3. 93 (1H, m), 4. 42-4.

20 48 (1H, m), 4. 47-4. 61 (2H, m), 7. 49-7. 52 (1 H, m), 7. 80-7. 82 (1H, m), 7. 94 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 97 (1H, s), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 368.0 [M+H] +

25 (実施例 7 7)

15

- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-(2, 3-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-7ル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール
- 1) N-メチル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミドの製造
- 5 7 ブロモー1 H ベンゾ [1, 3] オキサジンー2, 4 ジオン6. 28g に2. 0 M メチルアミンーメタノール溶液30 m L を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧留去し、表題化合物6. 57gを得た。
 - 2) <u>7ーブロモー2, 3ージメチルー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリン</u>の製造
- 10 Nーメチルー2ーアミノー4ーブロモベンズアミド979mgに無水酢酸5m Lを加え、7時間加熱還流した。過剰の試薬を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて分離精製し表題化 6物618mgを無色固体として得た。
 - 1HNMR (300MHz, CDC13) δ : 2. 61 (3H, s), 3. 61 (3H, s), 7. 51-8. 11 (3H, m)
 - ESI-MS Found: m/z 254. 9 [M+H] +
- H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

製造法 6 9 で用いた 6 ーブロモー 3 ーベンジルー 4 ーオキソー 3 、4 ージヒドロキナゾリンの代わりに上記 2)で得た化合物 4 1 . 7 m g ε 用 いるほかは製造法 6 9 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 7 . 6 m g ε 無色色固体として

25 得た。

20

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 55 (3H, d, J=2. 1 Hz), 2. 66 (3H, s), 3. 66 (3H, s), 7. 48-7. 53 (1H, m), 7. 93 (1H, d, J=1. 4Hz), 8. 03-8. 12

(2H, m), 8. 38 (1H, d, J=8. 2Hz), 8. 45-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 351.0 [M+H] (実施例78)

$$H_3C$$
 $N = N$

5

10

15

4-(2-イソプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 実施例36で得られたハライドと参考例2で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:1.33(6H, d, J=6.8 Hz), 4.43(2H, s), 4.71(1H, sept, J=6.8Hz), 7.47-7.51(1H, m), 7.94(2H, d, J=1.0Hz), 8. 13(1H, d, J=1.0Hz), 8.33-8.36(1H, m), 8.4 9(1H, d, J=2.7Hz), 8.57-8.62(1H, m) ESI-MS Found:m/z 338.1 [M+H] + (実施例79)

$$0 \\ N = N$$

 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-(3-メチル-4-オキソーク

 20 ロマン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

 1) 7-((トリフルオロメチル) スルホニロキシ) -3-メチルクロマンー

 4-オンの製造

窒素雰囲気下、7ーヒドロキシー3ーメチルークロマンー4ーオン70mgのピリジン1m1溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.13m1を0度にて加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

- 5 溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて分離精製し表題化合物 92mgを白色固体として得た。 1HNMR (400MHz、 $CDC1_3$) $\delta:1.24$ (3H,d,J=6.8Hz),2.80-2.96(1H,m),4.21(1H,t,J=11.4Hz),4.58(1H,dd,J=5.4,11.4Hz),6.90-6.
- 10 96 (2H, m), 7. 99 (1H, d, J=9. 2Hz)
 ESI-MS Found: m/z 311. 0 [M+H] +
 2) 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- ((3SR) メチル4-オキソークロマン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリア
 ゾールの製造
- 15 上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 26 (3H, d, J= 7. 2 20 Hz), 2. 50 (3H, d, J=2. 0Hz), 2. 87-2. 97 (1H, m), 4. 22 (1H, t, J=11. 2Hz), 4. 57 (1H, d d, J= 5. 0, 11. 4Hz), 7. 42 (1H, s), 7. 46-7. 55 (2H, m), 8. 01 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 04-8. 13 (\Box H, m), 8. 46 (1H, dt, J=1. 6, 4. 4Hz)

25 ESI-MS Found:m/z 339.1 [M+H] + (実施例80)

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(3R*) -メチル-4-オ キソークロマン-7-イル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール 及び1-(2-7)ルオロピリジン-3-イル) -4-((3S*)-メチル-

4- オキソークロマンー 7- イル) - 5- メチルー 1 H- [1, 2, 3] トリア ゾール

127

実施例 7 9 で得た 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-4-(3SR) R) -メチル-4-オキソークロマン-7-7ル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールを光学活性カラム(ダイセル社製 CHIRAL PAK—A Dカラム; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=800/200)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(3R*)体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(3S*)体と称する化合物を共に白色固体として得た。

10

5

20

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(3S*) -メチル-4-オ キソークロマン-7-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ:1.26(3H, d, J=7.2 Hz), 2.50(3H, d, J=2.0Hz), 2.87-2.97(1H, m), 4.22(1H, t, J=11.2, 22.4Hz), 4.57(1H, dd, J=5.0, 11.4Hz), 7.42(1H, s), 7.46-7.5 5(2H, m), 8.01(1H, d, J=8.0Hz), 8.04-8.13 (1H, m), 8.46(1H, dt, J=1.6, 3.2, 4.4Hz) ESI-MS Found:m/z 339.1 [M+H] + (実施例 81)

リンの製造

5

窒素雰囲気下、5ーブロモー1ーオキソーイソインドリン70mgをテトラヒ ドロフラン2mlに溶解し、0度に冷却後、N,Nージメチルアミノピリジン4 mgとジtertーブチルジカーボネート144mgを加え室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢20 酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物51.2mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDC13) δ : 1. 60 (9H, s), 4. 74 (2H, s), 7. 62-7. 65 (2H, m), 7. 76 (1H, d, J=8. 0Hz)

[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例5で用いた6ーブロモキノリンの代わりに上記1)で得られた5ーブロモー2-tertーブトキシカルボニルー1ーオキソーイソインドリンを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

5 3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソーイソインド リン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造 窒素雰囲気下、上記2)より得られた1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール25mgを 10 5%トリフルオロ酢酸クロロホルム溶液1.0mlに溶解し、室温で10分間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて分離精製し表題化合物4.1mgを白色固体として得15 た。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2. 49 (3H, d, J=1. 2 Hz), 4. 56 (2H, s), 7. 65-7. 68 (1H, m), 7. 96-7. 98 (2H, m), 8. 04 (1H, br), 8. 25-8. 30 (1H, m), 8. 52-8. 53 (1H, m)

20 ESI-MS Found:m/z 310.2 [M+H] + (実施例82)

 $4-(3-ベンジル-4-オキソー3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチルー1H-<math>\{1, 2, 3\}$

25 トリアゾール

1) <u>N-ペンジル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミドの製造</u> 実施例 7 9 - 1 で用いたメチルアミンの代わりにベンジルアミンを用いるほかは 実施例79-4と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) <u>3 ーベンジルー7 ーブロモー4 ーオキソー3, 4 ージヒドロキナゾリンの製</u>造

Nーベンジルー2ーアミノー4ーブロモベンズアミド1.85gにギ酸10mLを加え、2時間加熱還流した。過剰の試薬を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/3)にて分離精製し表題化合物821mgを無色固体として得た。

- 10 ¹HNMR (300MHz, CDC13) δ:5. 18 (2H, s), 3. 61 (3H, s), 7. 7. 34 (5H, s), 7. 59-7. 63 (1H, m), 7. 87 (1H, s), 8. 09 (1H, s), 8. 16 (1H, d, J=8. 6Hz)
- 3) <u>4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル</u> 15 <u>)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2,</u> 3]トリアゾールの製造

実施例69で用いた6ーブロモー3ーベンジルー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンの代わりに上記2)で得た3ーベンジルー7ーブロモー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンを用いるほかは実施例69と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 55 (3H, d, J=1. 9 Hz), 5. 24 (2H, s), 7. 33-7. 41 (5H, m), 7. 50 (1H, dd, J=5. 0, 7. 6Hz), 8. 05-8. 12 (3H, m), 8. 15 (1H, s), 8. 44 (1H, s), 8. 45-8. 48 (1H,

25 m)

20

5

ESI-MS Found:m/z 337.2 [M+H] + (実施例83)

5 実施例 48 で得られたハライドと参考例 3 で得られたスズ試薬 1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。 1 H N M R (300 M H z 、CDC 1_3) $\delta:0.88-0.98$ (4 H, m),

2. 51 (3H, s), 2. 94-3. 02 (1H, m), 4. 41 (2H,

10 s), 7. 25-7. 33 (2H, m), 7. 49-7. 54 (2H, m), 7. 76-7. 80 (1H, m), 7. 92-7. 96 (2H, m) ESI-MS Found: m/z 349. 3 [M+H] + (実施例84)

$$H_3C$$
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N

15 $\underline{4-(3-\overset{}{\sim}\overset{}{\sim$

1) <u>7ーブロモー2ーエチルー3ーメチルー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナ</u> ゾリンの製造

20 N-メチル-2-アミノ-4-プロモベンズアミド796mgのN-メチルー <math>2-ピロジリノン溶液1mLにオルトプロピオン酸エチル1.5mLおよび酢酸 30μ Lを加え、100度にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸 マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて分離精製し表題化合物 6 53 mg を無色固体として得た。

2) 4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4, -ジヒドロキナゾ y > -7-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1

5 H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

実施例69で用いた6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記1)で得た化合物を用いるほかは実施例69と同様の方法により反応を行い、表題化合物を無色色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 43 (3H, t, J=7. 4)
10 Hz), 2. 56 (3H, d, J=2. 2Hz), 2. 90 (2H. q. J=7. 4Hz), 3. 66 (3H, s), 7. 248-7. 52 (1H, m), 7. 9
8-8. 13 (3H, m), 8. 37 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 4
5-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 365.0 [M+H] +

15 (実施例85)

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 1)5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソーイソインドリンの製造

20 窒素雰囲気下、4-ブロモー2-ブロモメチル安息香酸メチル300mgをトルエンに溶解し、プロピルアミン0.2m1とトリエチルアミン0.1m1を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物289mgを白色固体として得た。

25 ¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ:0.96 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.66-1.71 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=7.6H

z), 4. 35(2H, s), 7. 58-7.60(2H, m), 7. 70(1H, d, J=8.8Hz)

ESI-MS Found: m/z 254. 2 [M+H] +

2) 1-(2-7ルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(2-プロピ

<u>ルー1ーオキソーイソインドリンー5ーイル)-1H-[1, 2, 3]トリア</u>

<u>ゾールの製造</u>

5

25

窒素雰囲気下、上記1)で得られた5ーブロモー2ープロピルー1ーオキソーイソインドリン480mgと参考例1で製造した1ー(2ークロロピリジンー3ーイル)ー4ートリーnーブチルスズー5ーメチルー [1,2,3]ートリア ゾール300mgをN,Nージメチルホルムアミドに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム73mgを加え、115℃で加熱し、3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物128mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 99 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 71-1. 78 (2H, m), 2. 51 (3H, d, J=2. 1Hz), 3. 62 (2H, dd, J=7. 2, 7. 6Hz), 4. 47 (2H,

20 s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 81-8. 82 (1H, m), 7. 92-7. 98 (2H, m), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 352.3 [M+H] + (実施例86)

4-(2-ベンジル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フ

1) 5-ブロモー2-ベンジルー1-オキソーイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにベンジルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

5 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4. 24 (2H, s), 4. 78 (2H, s), 7. 26-7. 36 (5H, m), 7. 54 (1H, s), 7. 59-7. 62 (1H, m), 7. 75 (1H, d, J=8. 0Hz) ESI-MS Found: m/z 302. 1 [M+H] +

アゾールの製造

10

20

25

実施例49-2で用いた5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記1)で得られた5-ブロモ-2-ベンジル-1-オキソーイソインドリンを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応を行い、

15 表題化合物を得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ: 2. 49(3H, d, J=1. 2 Hz), 4. 36(2H, s), 4. 84(2H, s), 7. 28-7. 38 (5H, m), 7. 48-7. 51 (1H, m), 7. 84 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 06-8. 10 (1H, m), 8. 45-8. 46 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 400. 2 [M+H] + (実施例87)

4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1- (2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ

アゾール

5

15

20

実施例 49-1 で得られた 5-プロモー 2-シクロプロピルー 1-オキソイソインドリンと参考例 4 の化合物 1- (2-フルオロフェニル) - 5-メチルー 4-トリブチルスタニルー 1 Hー [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 20 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0. 88-0. 98 (4H, m), 2. 51 (3H, s), 2. 94-3. 02 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 7. 25-7. 33 (2H, m), 7. 49-7. 54 (2H, m), 7. 76-7. 80 (1H, m), 7. 92-7. 96 (2H, m)

10 ESI-MS Found:m/z 349.3 [M+H] + (実施例88)

 $4-(2-\nu)$ 0 ロプロピルメチルー1-1 + ソーイソインドリンー5-4 ル) - 1-(2-7 ルオロピリジン-3-4 ル) -5-7 チルー1 Hー [1, 2, 3] トリアゾール

1) <u>5 - ブロモー 2 - シクロプロピルメチルー 1 - オキソーイソインドリンの製</u>造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-シクロプロピルメ チルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題 化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 31-0. 56 (2H, m), 0. 56-0. 60 (2H, m), 0. 99-1. 08 (1H, m), 3. 47 (2H, d, J=7. 2Hz), 4. 47 (2H, s), 7. 58-7. 62 (2H, m), 7. 71 (1H, d, J=8. 0Hz)

25 ESI-MS Found:m/z 266.1 [M+H] + 2) 4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソーイソインドリン-5-イ

 ν) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例49-2で用いた5-ブロモー2-シクロプロピルー1-オキソイソイン ドリンの代わりに上記1)で得た5-ブロモー2ーシクロプロピルメチルー1ー オキソーイソインドリンを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応 を行い、表題化合物を得た。

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 35-0. 38 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.04-1.14 (1H, m), 2.51(3H, d, J=2.1Hz), 3. 53 (2H, d, J=7.2Hz), 4. 59 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 81-7. 83 (1

10 H, m), 7.95-7.99(2H, m), 8.07-8.11(1H, m),8. 45-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 364.3 [M+H] + (実施例89)

$$H_3C$$
 CH_3
 $N=N$
 $N=N$

15

4- (2-イソブチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾー ル

1) <u>5 - ブロモー 2 - イソブ</u>チル 1 - オキソーイソインドリンの製造

実施例49-1で用いたシクロプロピルアミンの代わりに2-イソブチルアミン 20 を用いるほかは実施例49-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得 た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 0. 95 (6H, d, J=6. 4 Hz), 2. 01-2. 08 (1H, m), 3. 41 (2H, d, J=7. 6H z), 4. 36 (2H, s), 7. 58-7. 60 (2H, m), 7. 70-7. 2572 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 268. 2 [M+H] +

2) 4-(2-イソブチル1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

5 実施例49-2で用いた5-ブロモー2-シクロプロピルー1-オキソイソインドリンの代わりに上記1)で得られた5-ブロモー2-イソブチル1-オキソーイソインドリンを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 99 (6H, d, J=6. 6 10 Hz), 2. 04-2. 13 (1H, m), 2. 51 (3H, d, J=2. 1H z), 3. 46-3. 48 (2H, m), 4. 47 (2H, s), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 80-7. 82 (1H, m), 7. 95-7. 98 (2 H, m), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 366. 3 [M+H] +

15 (実施例90)

1-(2-7)ルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソー4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾール

20 1) 1-(2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)プロパン-1-オンの製造 窒素雰囲気下、N,N '-ジメチルーエタン-1,2-ジアミン0.6mlのトルエン26m溶液に、トリエチルアルミニウム15%へキサン溶液を0度にて滴下した後、室温にて1時間攪拌し、2,6-ジメトキシーニコチニックアシッドメチルエステル1gのトルエン5ml溶液を室温にて滴下した後、130度1時 間攪拌した。反応液を氷冷下まで冷却後、1M塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧

留去することにより表題化合物156mgを得た。

ESI-MS Found: m/z 196. 1 [M+H] +

2) 3-メチルー7-メトキシー8-アザ4H-クロメンー4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得た化合物150mgのトルエン5ml溶液に三塩化 アルミニウム261mgを加えた後、90度にて3時間攪拌した。反応液に水を 5 加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水 硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。窒素雰囲気下、得られた残渣3 7 m g のボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス 0. 1 m l 溶液に ジメチルホルムアミド0.3m1を0度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌 した。反応液に、五塩化リン68mgとジメチルホルムアミド1.6mlの混合 10 溶液を0度にて滴下した後、室温にて3時間攪拌した。反応液に塩酸メタノール 溶液を加えた後、70度にて20分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を 加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラ フィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物26mgを 15白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 03 (3H, d, J=1. 2 Hz), 4. 05 (3H, s), 6. 83 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 78 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 44 (1H, d, J=8. 4Hz)

- 20 ESI-MS Found: m/z 192. 1 [M+H] +
- 3) 7-ヒドロキシー3-メチルー8-アザ4H-クロメンー4-オンの製造 窒素雰囲気下、上記2)で得た化合物26mgのトルエン2m1溶液に三塩化アルミニウム75mgを加えた後、90度にて8時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物11mgを白色固体として得た。
 - ESI-MS Found: m/z 378. 0 [M+H] +
 - 4) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-8-アザ4

H-クロメンー4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3)で得た化合物7mgのジクロロメタン1m1溶液に、 4ーメチルー2,6ージターシャルブチルピリジン0.01m1、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.015m1を0度にて順次加えた後、室温にて1時 5間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分 離精製し表題化合物10mgを白色固体として得た。

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 07 (3H, d, J=1. 2

10 Hz), 7. 26 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 90 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 79 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 310.0 [M+H] +

- 15 [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記4)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 1. 26 (3H, d, J=7. 2 Hz), 2. 50 (3H, d, J=2. 0Hz), 2. 87-2. 97 (1H, m), 4. 22 (1H, t, J=11. 2Hz), 4. 57 (1H, dd, J=5. 0, 11. 4Hz), 7. 42 (1H, s), 7. 46-7. 55 (2H, m), 8. 01 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 04-8. 13 (1H,
- 25 m), 8. 46 (1H, dt, J=1.6, 4.4Hz)
 ESI-MS Found:m/z 338.2 [M+H]+
 (実施例91)

4-(3,3-ジメチル-4-オキソークロマン-7-イル)-1-(2-フル オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 1)3,3-ジメチル-7-メトキシクロマン-4-オンの製造

5 窒素雰囲気下、3-メチルー7-メトキシクロマンー4-オン240mgのテトラヒドロフラン10m溶液にヨウ化メチル0.4mlを加えた後、水素化カリウムを100mg加え室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて分離精製し表題化合物145mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 19 (6H, d, J=0. 8 Hz), 3. 84 (3H, d, J=0. 8Hz), 4. 14 (2H, s), 6. 40 (1H, d, J=2. 4Hz), 6. 57-6. 62 (1H, m), 7. 8 4 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 207.1 [M+H] +

1) 7-ヒドロキシー3, 3-ジメチルクロマン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得た化合物67mgのトルエン3m1溶液に三塩化アルミニウム110mgを加えた後、90度にて2時間攪拌した。反応液に水を加20 えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて分離精製し表題化合物50mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 20 (6H, s), 4. 13 25 (2H, s), 6. 43 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 57 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 193. 1 [M+H] +

3) <u>7 - ((トリフルオロメチル) スルホニロキシ) - 3, 3 - ジメチルクロマ</u> ン-4 - オンの製造

窒素雰囲気下、上記3)で得た化合物50mgのジクロロメタン2m1溶液に、 4ーメチルー2,6ージターシャルブチルピリジン0.06m1、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.05m1を0度にて順次加えた後、室温にて2時間 攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:1. 22 (6H, s), 4. 21 (2H, s), 6. 90-6. 97 (2H, m), 8. 00 (1H, dd, J=0. 4, 8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 325.0 [M+H] +

精製し表題化合物40mgを白色固体として得た。

15 4) <u>4-(3,3-ジメチル-4-オキソークロマン-7-イル)-1-(2-</u>フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記3) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-「1、

20 2, 3] トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 25 (6H, s), 2. 50 (3H, d, J=2.0Hz), 4. 21 (2H, s), 7. 42 (1H, d, J=1.6Hz), 7. 47-7. 54 (2H, m), 8. 03 (1H, d, J=8.0Hz), 8. 05-8. 11 (1H, m), 8. 43-8. 49 (1H, m)

 $25 = 8.0 \,\mathrm{Hz}$), 8.05 - 8.11 (1 H, m), 8.43 - 8.49 (1 H, m)

ESI-MS Found:m/z 353.1 [M+H] + (実施例 9 2)

4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル)-1-フェニルー5-メチルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール

実施例49-1で得られた5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンと参考例5の化合物1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例20と同様の方法で表題化合物を得た。

¹HNMR (300 MHz, CDC1₃) δ : 0. 89-0. 98 (4H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 93-3. 02 (1H, m), 4. 41 (2H,

10 s), 7. 50-7. 62 (5H, m), 7. 77-7. 82 (1H, m), 7. 91-7. 97 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 331.3 [M+H] + (実施例93)

15 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1 a-メチル-2-オキソー1, 1 a, 2, 7 a-テトラヒドロ-7-オキソー6-シクロプロパ [b]ナフタレン-5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム3mgとトリメチルスルホキソニウムアイオダイド13mgの混合物にジメチルスルホンアミド3mlを加え室温にて20分間20 攪拌後、4-(3-メチル-4-オキソー4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ

アゾール20mgのジメチルスルホンアミド3m1溶液を加え室温にて2時間攪

拌後、50度にて1時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物13mgを白色固体として得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)1.34-1.54(2H, m), 1.40(3H, s), 2.48(3H, d, J=2.4Hz), 4.44(1H, dd, J=4.0, 5.2Hz), 7.39(1H, d, J=1.6Hz), 7.47-7.53(2H, m), 8.01(1H, d, J=7.6Hz), 8.0

10 3-8.10(1H, m), 8.46(1H, dt, J=1.0, 4.4Hz)
ESI-MS Found:m/z 351.0 [M+H] +
(実施例94)

5

15

4-(2-メチル-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 6-ブロモー2-メチルイソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモー2H-イソキノリンー1-オン100mgのジメチルホルムアミド2m1溶液に0度にて60%水素化ナトリウム18mgを加え30分間攪拌後、ヨウ化メチル0.03m1を0度にて加え室温にて2時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物24mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3. 59 (3H, s), 6. 39 25 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 09 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 56 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 27 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 238.1 [M+H] +

2) $4 - (2 - \cancel{1} + \cancel{1} - \cancel{1} + \cancel{$

5 <u>ルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール</u>の製造

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,

2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結

10 果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 54 (3H, d, J=2. 0 Hz), 3. 64 (3H, s), 6. 58 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 13 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 8 9 (1H, dd, J=1. 6, 8. 0Hz), 8. 00 (1H, d, J=1. 6 Hz), 8. 06-8. 14 (1H, m), 8. 45-8. 49 (1H, m), 8. 55 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found:m/z 323.3 [M+H] + (実施例95)

15

- 1) 6-ブロモー2ーエチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造
 1-ブロモー2ーブタノン5.0gをエタノール80mlに溶かし、2-アミ
 25 ノー5ーブロモピリジン5.71gを加え加熱環流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を白色固体として4.82g得た。

¹HNMR·(300MHz, CDC13) δ: 1. 34 (3H, t, J=7. 6 5 Hz), 2. 82 (2H, d, J=7. 6Hz), 7. 17 (1H, dd, J=1. 9, 9. 5Hz), 7. 32 (1H, s), 7. 42 (1H, d, J=9. 5Hz), 8. 19 (1H, d, J=1. 9Hz)

ESI-MS Found: m/z 225.1 [M+H] +

2) <u>4-(2-エチルーイミダブ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-</u>
10 <u>(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ</u>

アゾールの製造

上記1) で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、を用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 39 (3H, t, J=7. 6 Hz), 2. 48 (3H, d, J=2. 0Hz), 2. 87 (2H, dq, J=0. 76, 7. 6Hz), 7. 44 (1H, d, J=0. 73Hz), 7. 4 8-7. 54 (2H, m), 7. 64 (1H, td, J=0. 7, 9. 3Hz), 8. 05-8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 48 (1H, m), 8. 5

20 4-8.55 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 323.3 [M+H] + (実施例96)

$$H_3C$$
 $N = N$
 K

4-(2-3+2)-1-3+2-4 アン・ 4-(2-3)-1-4 アン・ 4-

Hz), 3. 64 (3H, s), 6. 58 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 13 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 8 9 (1H, dd, J=1. 6, 8. 0Hz), 8. 00 (1H, d, J=1. 6 Hz), 8. 06-8. 14 (1H, m), 8. 45-8. 49 (1H, m), 8. 55 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 336.2 [M+H] + (実施例 97)

$$N = N$$

5

10

15

<u>([1,8]ナフチリジン−3−イル)−4−フェニル−5−メチル−1H−</u> [1,2,3]トリアゾール

1) <u>(6-ブロモー[1,8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-</u>メチル-1H-[1,2,3] トリアゾールの製造

20 窒素雰囲気下、3,6ージブロモー[1,8]ナフチリジン149mgのジメチルホルムアミド1mL溶液に5ーメチル―1ーフェニルー1Hー[1,2,3]トリアゾール79mg、酢酸ナトリウム46mgおよびトランスージーμーアセタトビス[2ー(ジーoートリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II)55mgを加え、140度にて23時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製し表題化

合物8.6mgを無色色固体として得た。

2) <u>([1,8]ナフチリジン-3-イル)-4-フェニル-5-メチル-1</u> <u>H-[1,2,3]トリアゾールの製造</u>

上記1)で得た化合物 8. 6 m g にアルコール性水酸化カリウム溶液 $1 \, \text{m} \, \text{L}$ および触媒量の水酸化パラジウムー炭素を加え、水素雰囲気下 $3 \, 0$ 分間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)にて分離精製し表題化合物 0. $5 \, 2 \, \text{m} \, g \, \epsilon$ 無色固体として得た。 $^1 \, \text{HNMR} \, (300 \, \text{MHz} \, \text{CDC1}_3) \, \delta : 2. \, 63 \, (3 \, \text{H, s}) \, , \, 7. \, 5$ $0-7. \, 60 \, (5 \, \text{H, m}) \, , \, 8. \, 20-8. \, 33 \, (2 \, \text{H, m}) \, , \, 8. \, 68 \, (1 \, \text{H, d, J=2.} \, 7 \, \text{Hz}) \, , \, 9. \, 15-9. \, 19 \, (1 \, \text{H, m}) \, , \, 9. \, 57 \, (1 \, \text{H, d, J=2.} \, 5 \, \text{Hz})$

ESI-MS Found:m/z 288.1 [M+H] + (実施例98)

5

10

15 <u>5-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1-</u> <u>(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-カルボニトリル-1H-[1, 2,</u> 3]トリアゾール

1) <u>2-イソプロピルー 1 - オキソー 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル [1 , 3 , 2] - ジオキソボラン - 2 - イル</u>) - イソインドリンの製造

20 窒素雰囲気下、実施例 3 9 で得られた 5 ーブロモー 2 ーシクロプロピルー 1 ー オキソーインドリン 1. O 1 g、ビス (ピナコレート) ジボラン 1. O 2 g、酢酸カリウム 1. 1 8 g、 1, 1 ービス (ジフェニルホスフィノ) ーフェロセン 1 1 0 m g、 [1, 1 ービス (ジフェニルホスフィノ) ーフェロセン] ジクロロパラジウム 1 6 3. 2 m g、 の 1, 4 ージオキサン 1 5 m 1 溶液を 9 0 度にて 8 時間 25 間 提出した。室温に冷却後、不溶物をセライト 5 過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=50:50) にて精製して表題化合物を白色固体として 1. 7 0 g 得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 85-0. 94 (4H, m), 1. 24 (6H, s), 1. 27 (6H, s), 2. 90-3. 00 (1H, m), 4. 30 (2H, s), 7. 81-7. 95 (3H, m)

- 5 H-[1, 2, 3]トリアゾール-2-カルボン酸エチルの製造

参考例1-1の化合物3-アジド-2-フルオロピリジン800mgのトルエン5m1溶液に3-(トリメチルシリル)プロピン酸エチル1.3m1を加え120度にて1時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製して表題化

10 合物を黄色油状物として512mg得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 22-1. 31 (3H, m), 4. 09-4. 14 (2H, m), 7. 41-7. 45 (1H, m), 7. 9 7-8. 01 (1H, m), 8. 38-8. 40 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 309. 2 [M+H] +

15 3) <u>3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1</u> H-[1, 2, 3]トリアゾール-2-カルボン酸の製造

上記 2) で得られた化合物 3-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-トリメチルシラニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸エチル 5 12 m g をエタノール 10 m 1 に溶解し、0 度に冷却後、1 N 水酸化カリウム水

- 20 溶液を1.66ml滴下し室温で4時間攪拌した。1M塩酸で反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで逆抽出し、水層を1M塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.17gを白色固体として得た。
- 25 1 HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0. 42 (9H, s), 7. 5 2-7. 55 (1H, m), 8. 12-8. 17 (1H, m), 8. 38-8. 40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 281.2 [M+H] +

4) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1

.10

H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸アミドの製造

上記3)で得られた化合物3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-2-カルボン酸634mgをテトラヒドロフラン5m1に溶解しトリエチルアミン1.0m1を加えた後反応液を0度に冷却し、イソブチルクロロホルメート927mgのテトラヒドロフラン溶液5m1を加え30分間攪拌した。さらに重炭酸アンモニウム214mgを加え室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて分離精製し表題化合物435mgを白色固体として得た。

5) 3-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-トリメチルシラニル-4-カルボニトリル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記4)で得られた化合物3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-2-カルボン酸アミド170mgをジクロロメタン10mlに溶解しトリフルオロ酢酸を0.11ml加え5分間攪拌した。さらに2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェート796mgとトリエチルアミン0.8mlを加え4時間攪拌した。反応液に水を加え溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶20 媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて分離精製し表題化合物79.4mgを白色固体として得た。1HNMR(400MHz、CDCl3)δ:0.50(9H,s),7.49-7.52(1H,m),8.05-8.10(1H,m),8.48-8.50(1H,m)

25 ESI-MS Found:m/z 262.2 [M+H] +
 6) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-ヨード-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記5) で得られた化合物 3-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-トリメチルシラニル-4-カルボニトリル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール 35

mgをテトラヒドロフラン1. 0m1に溶解しシルバーテトラフルオロボレイト 52mgとヨウ素 168mg を加え室温で 10 時間攪拌した。反応液をセライト 濾過し濾液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、溶媒を減圧留去した。残渣 に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 2/1)にて分離精製し表題化合物 31mg を 白色固体として得た。

7) $5-(2-\nu)$ $2-\nu$ $2-\nu$ 2-

10 2, 3] トリアゾールの製造

5

窒素雰囲気下、上記 1) で得られた化合物 2 ーイソプロピルー 1 ーオキソー 5 ー (4, 4, 5, 5 ーテトラメチル [1, 3, 2] ージオキソボランー 2 ーイル) ーイソインドリン 3 5 m g と上記 6) で得られた化合物 3 ー (2 ーフルオロピリジン - 3 ーイル) - 5 ーヨードー4 ーカルボニトリルー 1 Hー [1, 2, 2]

- 15 3] トリアゾール31mgをジメチルホルムアミド3.0mlに溶解し、[1, 1ービス(ジフェニルホスフィノ)ーフェロセン]ジクロロパラジウム27mgを加え、80度加熱下2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
- 20 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて分離精製し表題化合物0. 74 m gを白色固体として得た。

¹HNMR (400MH z, CDC1₃) δ : 0. 93-0. 98 (4H, m), 2. 99-3. 00 (1H, m), 4. 45 (2H, s), 7. 54-7. 57 (1H, m), 8. 01 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 14-8. 16

25 (1H, m), 8. 21 (1H, s), 8. 25 (1H, d, J=8.4Hz), 8. 55 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 361.3 [M+H] + (実施例99)

4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5ーイル) -1- (2-クロロピリジンー3-イル) -5-メチルー<math>1H-[1, 2, 3]トリア <u>ゾール</u>

5 実施例49で得られたハロゲン体と参考例7で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDC1₃) δ: 0.88-0.99 (4H, m),
10 2.46 (3H, s), 2.95-3.01 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J=4.9, 7.9Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.88-7.95 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=0.7Hz), 8.67 (1H, dd, J=2.0, 4.9Hz)

15 ESI-MS Found:m/z 366.0 [M+H] + (実施例100)

20

4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1- (2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) <u>4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの</u>製造

実施例49で得られた4-(2ーシクロプロピルー1ーオキソーイソインドリンー5ーイル)ー1-(2ーフルオロピリジンー3ーイル)ー5ーメチルー1 H-[1, 2, 3]トリアゾール180mgをギ酸10mlに溶解し5時間攪拌した。室温に冷却後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=90:10)で精製し表題化合物を白色固体として112mg得た。

2) 4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

10 1)で得られた化合物70mg、炭酸カリウム83mg、ヨードメタン50μ1をジメチルホルムアミド2.0m1に懸濁させ、60℃にて5時間攪拌した。 反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて分離精製し表題化合物3.38mg を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 83-1. 00 (4H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 91-3. 01 (1H, m), 4. 01 (3H, s), 4. 40 (2H, s), 7. 097. 17 (1H, m), 7. 75-7. 83 (2H, m), 7. 92 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 98 (1H,

20 s), 8. 39 (1H, dd, J=1. 9, 5. 0Hz) ESI-MS Found:m/z 362.1 [M+H] + (実施例101)

$$\begin{array}{c|c} H_3C & & \\ \hline \\ H_3C & & \\ \hline \\ H_3C & & \\ \end{array}$$

5

 $\frac{4-(2-7) + 2-1}{2} + \frac{4-(2-7) + 2-1}{2} + \frac{2-1}{2} + \frac{2-1}{$

1) 6 - ブロモー2 - イソプロピルイソキノリンー1 - オンの製造

窒素雰囲気下、6-プロモー2Hーイソキノリンー1-オン100mgのジメチルホルムアミド2m1溶液に0°Cにて60%水素化ナトリウム18mgを加え30分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル0.05m1を0°Cにて加え室温にて2時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表題化合物17mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 39 (6H, d, J=7. 2)
10 Hz), 5. 32-5. 40 (1H, m), 6. 46 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 17 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 56 (1H, dd, J=1. 8, 8. 6Hz), 7. 66 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 28 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 267. 9 [M+H] +

15 2) 4-(2-イソプロピル-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ アゾールの製造

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-「1.

20 2, 3] -トリアゾールを用い、実施例3と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 42 (6H, d, J=7. 2 Hz), 2. 54 (3H, d, J=2. 4Hz), 5. 39-5. 47 (1H, m), 6. 64 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 21 (1H, d, J=7.

25 6Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 88 (1H. dd. J=1. 6, 8. 4Hz), 7. 99 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 09 (1H, td, J=1. 6, 7. 4Hz), 8. 47 (1h, dt, J=1. 5, 4. 8Hz), 8. 56 (1H, d, J=8. 8Hz)

ESI-MS Found: m/z 364. 3 [M+H] +

(実施例102)

4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5ーイル) -1- (6-フルオロピリジン-2-イル) -5-メチルー1H-<math>[1, 2, 3]トリ

5 アゾール

実施例49で得られたハロゲン体と参考例8で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

- 10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 87-0. 98 (4H, m),
 2. 84 (3H, s), 2. 95-3. 01 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 7. 04-7. 07 (1H, m), 7. 77 (1H, dd, J=1. 5, 8. 1Hz), 7. 85-7. 86 (1H, m), 7. 94 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 99-8. 10 (2H, m)
- 15 ESI-MS Found:m/z 350.3 [M+H]+ (実施例103)

4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1- (2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

20 1) 2-シクロプロピルー5ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2 - ジオキソボロランー2ーイル) イソイン ドリンー1ーオンの製造

実施例49で得られた5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン1.01g、ビスピナコレートジボラン1.02g、酢酸カリウム1.

18g、1,1'ービスー(ジフェニルフォスフィノ)ーフェロセン $110 \, \mathrm{mg}$ 、

5

18g、1, 1 ーヒスー(シフェニルフォスフィノ)ーフェロセン110mg [1, 1'-ビスー(ジフェニルフォスフィノ)ーフェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体163mgを1, 4ージオキサン15m1に懸濁させ、90℃にて終夜攪拌した。得られた懸濁溶液をセライトにてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し表題化合物を白色固体として1.46g得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ:0.85-0.94 (4H, m) 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.90-3.00 (1H, m) 4.30 (2H, s), 7.81-7.90 (3H, m)

10 2) <u>4 - ブロモー1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルー1 H - ピラゾー</u> ルの製造

4 ーブロモー3 ーメチルピラゾール580 mg、2 ーフルオロフェニルホウ酸 1.0g、酢酸銅3.33g、モレキュラーシーブス4A1.0g、ピリジン1.6mlをジメチルホルムアミド8.0mlに懸濁させ、室温にて3日間攪拌した。15 得られた懸濁溶液をセライトにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を0.5規定水酸化ナトリウムにて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し表題化合物を粗精製物として78mg得た。

3) 4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) <math>-

20 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチルー1H-ピラゾールの製造

上記1)で得られた2-シクロプロピルー5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキソボロランー2-イル)イソインドリンー1-オン90mg、2)で得られた4-ブロモー1-(2-フルオロフェニル)-3-メチルー1H-ピラゾール78mg、[1,1'-ビスー(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体25mg、炭酸カリウム83mgをジメチルホルムアミド3.0mlに懸濁させ、80℃にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルにて抽出後、飽和塩化アンモニウム、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し粗精製物を得た。得られた粗生

成物を光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム; ヘキサン/イソプロパノール=1/1)にて再精製し、表題化合物を1.9mg白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 86-0. 98 (4H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 95-2. 98 (1H, m), 4. 37 (2H, s), 7. 13-7. 18 (2H, m), 7. 48-7. 54 (2H, m), 7. 64-7. 68 (2H, m), 7. 87 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 9 6 (1H, s)

APCI-MS Found:m/z 348.1 [M+H] + (実施例104)

5

10

4-(2-i)メチルカルバモイルー1-i+ソーインダンー5-iル) -1-i(2-フルオロピリジンー3-iル) -5-iチルー1 Hー [1, 2, 3]トリアゾール

15 1) <u>5 - ブロモー 2 - N</u>, <u>N - ジメチルカルバモイル - 1 - オキソーインダンの</u> 製造

5ーブロモー2ーメトキシカルボニルー1ーオキソーインダン100mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に室温でジメチルアミン塩酸塩60mg続いて2Mイソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液0.75mlを加えた。室温で1.5時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)にて精製して表題化合物24mgを得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 3. 02 (3H, s), 3. 1 25 7-3. 26 (1H, m), 3. 34 (3H, s), 3. 72-3. 84 (1H,

m), 4. 10-4. 18 (1H, m), 7. 50-7. 70 (3H, m)
2) <u>4-(2-ジメチルカルバモイル-1-オキソーインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]</u>トリアゾールの製造

5 上記1)で得られた化合物と参考例1の化合物1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例5の方法に従って表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 2. 52 (3H, d, J=2. 1 Hz), 3. 06 (3H, s), 3. 34 (1H, dd, J=7. 8, 17. 1 10 Hz), 3. 36 (3H, s), 3. 87 (1H, dd, J=3. 6, 17. 1 Hz), 4. 20 (1H, dd, J=3. 6, 7. 8Hz), 7. 51 (1H, ddd, J=1. 2, 5. 1, 7. 8Hz), 7. 82-7. 84 (2H, m), 7. 97 (1H, s), 8. 10 (1H, ddd, J=2. 1, 7. 8, 9. 0 Hz), 8. 47 (1H, dt, J=2. 1, 5. 1Hz)

15 ESI-MS Found:m/z 380.3 [M+H] + (実施例105)

25

20 1) 6-ブロモー2-エチルイソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6ーブロモー2Hーイソキノリンー1ーオン100mgのジメチルホルムアミド3m1溶液に0°Cにて60%水素化ナトリウム22mgを加え30分間攪拌後、ヨウ化エチル0.04m1を0°Cにて加え室温にて3時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製し表

題化合物30mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 38 (3H, t, J=7. 4 Hz), 4. 04 (2H, q, J=7. 2Hz), 6. 41 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 10 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 56 (1H, dd, J=1. 8, 8. 6Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 28 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found:m/z 253.9 [M+H] +

10 の製造

5

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い、実施例3と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 42 (3H, t, J=7. 4 Hz), 2. 54 (3H, d, J=2. 0Hz), 4. 09 (2H, q, J=7. 2Hz), 6. 60 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 14 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 8. 00 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 09 (1

20 H, td, J=2.0, 7.4Hz), 8.44-8.49 (1H, m), 8. 55 (1H, d, J=8.4Hz)

ESI-MS Found:m/z 350.3 [M+H] + (実施例106)

トリアゾール

5

25

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 25 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 49 (3H, d, J=2. 0Hz), 3. 09 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 58-3. 70 (4H, m), 7. 47-7. 53 (1H, m).

10 6Hz), 3. 58-3. 70 (4H, m), 7. 47-7. 53 (1H, m),
7. 68 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 74 (1H, s), 8. 04-8.
11 (1H, m), 8. 20 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 46 (1H,
d, J=5. 2Hz)

ESI-MS Found: m/z 352.0 [M+H] +

15 (実施例107)

4-(fryration [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -1-(2-クロロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) <u>1-(2-クロロフェニル) -5-メチル-4-トリメチルシリル-1H-</u> 20 [1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、2-クロロフェニルアジド50mgと1-(トリメチルシリル)-1-プロピン0.49m1をトルエン1mLに溶解し、16時間加熱還流した後、溶媒を留去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=5/1)にて分離精製し、表題化合物66mgを得た。

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 0. 40 (9H, s), 2. 20 (3H, s), 7. 33-7. 59 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 266.1 [M+H] +

5 3]トリアゾールの製造

10

¹HNMR (300MHz, CDC1₃) δ : 2. 20 (3H, s), 7. 3 6-7. 63 (4H, m)

3) 4-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造 窒素雰囲気下、1-(2-クロロフェニル)-4-ヨード-5-メチルー[1,2,3]-トリアゾール344mgとチアゾロ(5,4-b)ピリジン(B.Stanovnik,Synthesis,1974,120)276mgをDM F3mLに溶解し、酢酸ナトリウム100mg及びHerrman触媒103mgを加え、140℃で8時間攪拌した後、反応液を水で希釈後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて分離精製し、表題化合物30mgを白色固体として 得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 69 (3H, s), 7. 4 2-7. 68 (5H, m), 8. 26 (1H, dd, J=1. 5 and 8. 3Hz), 8. 60 (1H, dd, J=1. 5Hz, 4. 6Hz) ESI-MS Found: m/z 328. 2 [M+H, ESI] (実施例108)

5

10

15

4-(2-ジフルオロメチル-1-オキソーイソキノリン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) <u>6 - ブロモー 2 - ジフルオロメチルイソキノリンー 1 - オンの</u>製造

窒素雰囲気下、6-プロモー2 Hーイソキノリンー1-オン3 0 0 m g 0 トルエン3 m 1 溶液に、室温にてオキシ三塩化リン1 0 0 μ 1 δ N - ジメチルアニリン 3 4 0 μ 1 δ 加え、9 0 度にて7 時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー($^{\circ}$ キサン/酢酸エチル=5/1)にて分離精製し、得られた化合物をアセトニトリル 2 m 1 溶液にした。その溶液に、2 2- ジフロロー2- (フルオロスルフォニル)酢酸 5 6 μ 1 δ と炭酸水素ナトリウム 4 δ m δ を室温にて加え、 δ δ 時間攪拌した。反応液に重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー($^{\circ}$ キサン/酢酸エチル=1/1)にて分離精製し表題化合物 δ δ δ 可包固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6. 52 (1H, d, J=8. 0 20 Hz), 7. 28 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 63 (1H, d d, J= 1. 8, 8. 6Hz), 7. 70 (1H, d, J=1. 6Hz), 7. 79 (1 H, d, J=60. 0Hz), 8. 25 (1H, d, J=8. 4Hz) ESI-MS Found: m/z 275. 9 [M+H] +

2) 4-(2-ジフルオロメチル-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-

25 <u>1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]</u> トリアゾールの製造

上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い、実施例3と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

5 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 55 (3H, d, J=2. 4 Hz), 6. 70 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 31 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 85 (1H, t, J=60. 4Hz), 7. 96 (1H, dd, J=1. 6, 8. 4Hz), 8. 03 (1 H, s), 8. 06-8. 13 (1H, m), 8. 48 (1H, d, J=4. 8 Hz), 8. 52 (1H, d, J=8. 4 Hz)

ESI-MS Found:m/z 3 72.0 [M+H] + (実施例109)

20

25

4-(2-i)フルオロメチルー1-xキソーイソキノリンー6ーイル)-1ー (2-i)フルオロピリジンー3ーイル)-5ーメチルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール7 m g のエタノール1 0 m 1 溶液にパラジウムカーボン2 0 m g を加えた後、水素加圧4気圧下にて水素添加を行った。8 時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表是近化合物2 m g を白色固体として得た。 1 H N M R (400 M H z、CDC 1_3) $\delta:2.52(3$ H,d,J=1.2 Hz),3.16(2 H,t,J=6.6 Hz),3.78(2 H,t,J=6.4 Hz),7.48-7.54(1 H,m),7.57(1 H,t,J=61.4

0 Hz), 7. 75 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 81 (1H, s), 8.

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

163

08 (1H, t, J=8.4Hz), 8. 22 (1H, d, J=8.8Hz), 8. 47 (1H, d, J=6.0Hz)

ESI-MS Found:m/z 374.1 [M+H] + (実施例1·10)

5

4-([1, 7] ナフタリジン-6 イル) -1-(2-7ルオロピリジン-3- イル) -5-メチル<math>-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) <u>トリフルオロメタンスルホン酸1,7ーナフタリジン-6ーイル エステル</u>の製造

10 6-アミノー1,7-ナフタリジン(Rosita Tan, Tetrahed ron Letters,1966,1233)264mgとトリフルオロメタンスルホン酸2mLをDMF4mLに溶解し、亜硝酸ナトリウム251mgを加え、室温で90分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶りないででではないで、15 媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて分離精製し、表題化合物320mgを得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7. 61 (1H, s), 7. 71 (1H, dd, J=4. 1 and 8. 5Hz), 8. 26 (1H, d, J=8. 5Hz), 9. 12 (1H, d, J=4. 1Hz), 9. 35 (1H, s)

20 ESI-MS Found: m/z 279. 2 [M+H] +

2) 4-([1, 7] ナフタリジン-6イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

トリフルオロメタンスルホン酸 1 , 7- ナフタリジン-6- イル エステル 95 . 2 mg 参考例 1 で製造した 1- (2- フルオロピリジン-3- イル) -4-ト

25 リーn-ブチルスズー5-メチルー[1, 2, 3]-トリアゾール75mgをDMF2mLに溶解し、トルフェニルアルシン22mgおよびトリス(ジベンジリ

デンアセトン)二パラジウム(0) 1 1. $7 \, \mathrm{mg} \, \mathrm{e}$ 加え、 $6 \, 0 \, \mathrm{C} \, \mathrm{C} \, \mathrm{C} \, \mathrm{G} \, \mathrm{G} \, \mathrm{Bil}$ 時間 慢性 した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出 した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留 去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム /メタノール= $1 \, 9 \, / \, 1$)にて分離精製し、表題化合物 9. $7 \, \mathrm{mg} \, \mathrm{e} \, \mathrm{D} \, \mathrm{E} \,$

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:2.80(3H, d, J=1.2 Hz), 7.47-7.52(1H, m), 7.61-7.65(1H, m), 8.04-8.10(1H, m), 8.27(1H, d, J=5.9Hz), 8. 10 47(1H, d, J=4.9Hz), 8.62(1H, s), 9.03(1H, d, J=4.0Hz), 9.55(1H, s) ESI-MS Found:m/z 307.0 [M+H] + (実施例111)

$$\begin{array}{c} H_3C \\ H_3C \\ H_3C \end{array}$$

- 15 <u>4-(2-tert-ブチルオキシカルボニル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-</u>
 [1, 2, 3] トリアゾール
 - 1) <u>5 ブロモー 2 t e r t ブトキシカルボニルー 1 オキソーイソインド</u>リンの製造
- 20 窒素雰囲気下、5-ブロモー1-オキソーイソインドリン1.5gをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃に冷却後、N, N-ジメチルアミノピリジン85mgとジtertーブチルジカーボネート3.0mlを加え室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し表題化合物300mg

を白色固体として得た。

WO 2005/085214

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 60 (9H, s), 4. 74 (2H, s), 7. 62-7. 65 (2H, m), 7. 76 (1H, d, J=8. 0Hz)

 5 ESI-MS Found:m/z 344.2 [M+Na] +
 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-(2-tert-ブトキシ カルボニル-1-オキソーイソインドリン-5-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-ブロモ-2-tert-ブトキシカル ボニル-1-オキソーイソインドリン1.44gと参考例1で製造した1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-トリーn-ブチルスズ-5-メチルー [1,2,3]-トリアゾール720mgをN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム178mgを加え、115℃で加熱し、4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物300mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 62 (9H, s), 2. 52 20 (3H, d, J=2. 1Hz), 4. 84 (2H, s), 7. 48-7. 53 (1H, m), 7. 87-7. 89 (1H, m), 7. 99-8. 01 (2H, m), 8. 03 (1H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 432. 2 [M+Na] +

25 (実施例112)

$$\begin{array}{c|c} & H_3C \\ \hline \\ H_3C \\ \hline \\ CH_3 \\ \end{array}$$

4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5ーイル) -1-(2-3)チルフェニル) -5-3チルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール 実施例36で得られたハライドと参考例9で得られたスズ試薬1-(2-3)チルフェニル) -5-3チルー4-トリブチルスタニルー1 Hー[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, d, J=6. 4 Hz), 2. 12 (3H, s), 2. 37 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 68-4. 78 (1H, m), 7. 15-7. 35 (1H, m), 7. 3 10 8-7. 55 (3H, m), 7. 83 (1H, dd, J=1. 4, 7. 8Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 06 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 347. 2 [M+H] +

$$H_3C$$
 $N = N$
 CH_3

(実施例113)

- 15 4-(2-イソプロピルー1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(3-メチルフェニル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール 実施例36で得られたハライドと参考例10で得られたスズ試薬1-(3-メチルフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]ートリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。
- 20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 48 (3H, s), 2. 52 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 68-4. 78 (1H, m), 7. 25-7. 42 (3H, m), 7. 47

(1H, t, J=7.8Hz), 7.8 (1H, d, J=8.0Hz), 7.9 4 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1HI, s) ESI-MS Found:m/z 347.1 [M+H]+ (実施例114)

$$H_3C$$
 $N = N$
 CH_3

5

10

15

4-(2-7)プロピルー1ーオキソーイソインドリンー5ーイル)-1ー (3-7) (3ーフルオロフェニル)-5ーメチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール 実施例36で得られたハライドと参考例11で得られたスズ試薬1ー(3ーフルオロフェニル)-5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1, 2, 3]ートリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 56 (3H, s), 4. 43 (2H, d, J=0. 4Hz), 4. 65-4. 75 (1H, m), 7. 25-7. 39 (3H, m), 7. 55-7. 62 (1H, m), 7. 79 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 95 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 99 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 351.1 [IM+1] + (実施例115)

$$H_3C$$
 $N = N$
 CH_3

 4-(2-イソプロピルー1ーオキソーイソイン ドリンー5ーイル) -1

 20
 (4-フルオロフェニル) -5ーメチルー1H-[コ, 2, 3] トリアゾール

 実施例36で得られたハライドと参考例12で得られたスズ試薬1-(4-フル

実施例36で得られたハライドと参考例12で得られたスズ試薬1-(4-フル オロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス タニル-1H-[1, 2, 3] ートリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 52 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 65-4. 75 (1H, m), 7. 26-7. 34 (2H, m), 7. 50-7. 58 (2H,

5 m), 7. 79 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 95 (1H, d, J=8.0Hz), 8. 00 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 351.1 [M+H] + 実施例116

$$\bigcirc$$
 $N=N$ F

25

10 $4-(2-\nu)2\pi + (1-x+y-1) +$

1) 5 - ブロモー 2 - シクロブチルー 1 - オキソーイソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル200mgをト 15 ルエンに溶解しシクロブチルアミン塩酸塩418mgとトリエチルアミン0.4 mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し た後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン =1/2)にて分離精製し、表題化合物60mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:1.74-1.80 (2H, m), 20 2.23-2.30 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.89-4.93 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS Found: m/z 266.2 [M+H] +

2) <u>1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-シクロブチル-1-</u> オキソーイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ アゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-ブロモー2-シクロブチルー1-オキ

ソーイソインドリン21mgと参考例1で製造した1ー(2ークロロピリジンー3ーイル)ー4ートリーnーブチルスズー5ーメチルー [1, 2, 3]ートリアゾール30mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11m.gを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物16mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:1.78-1.83 (2H, m), 2.29-2.35 (4H, m), 2.50 (3H, d, J=2.1Hz), 4. 10 55 (2H, s), 4.96-5.00 (1H, m), 7.49-7.52 (1 H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.07-8.11 (1H, m) 8.46-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 364.3 [M+H] +

15 (実施例117)

5

4-(2-xトキシカルボニルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6-4 ル) -1-(2-7) ルカー (2-7) ルファゾール (2-7) ルカー (2-7) ルカー (2-7) カー (2-7)

20 6 - ブロモー 2 - エトキシカルボニルーイミダゾ [1, 2 - a] ピリジンと参 考例 1 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを 用い実施例 4 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせ ることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 46 (3H, t, J=7. 1 25 Hz), 2. 50 (3H, d, J=2. 2Hz), 4. 49 (2H, q, J=7. 1Hz), 7. 50-7. 54 (1H, m), 7. 65-7. 69 (1H, m), 7. 82 (1H, d, J=9.4Hz), 8. 05-8. 12 (1H, m), 8. 29 (1H, s), 8. 48 (1H, d, J=4.9Hz), 8. 02 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 367.3 [M+H] +

5 (実施例118)

10 1) 5 - ブロモー 2 - シクロペンチルー 1 - オキソーイソインドリンの製造 実施例 1 1 6 - 1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりにシクロペンチルアミンを用いるほかは実施例 1 1 6 - 1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 58-1. 83 (6H, m),

1. 90-2. 04 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 70-4. 78

(1H, m), 7. 58 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 59 (1H, s),

7. 69 (1H, d, J=8. 0Hz)

ESI-MS Found: m/z 282. 2 [M+H] +

- 2) 1 (2 フルオロピリジン 3 イル) 4 (2 シクロペンチルー)
- 20 <u>1-オキソーイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]</u> トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3 -イル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例116-2) の方法に従って表題化合物を得た。

25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 70-2. 04 (6H, m), 2. 50 (3H, m), 4. 45 (2H, s), 4. 82-4. 79 (1H, m), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 80-7. 82 (1H, m), 7.

94-7. 98 (2H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 378.3 [M+H] + (実施例1.19)

$$H_3C$$
 $N = N$
 F
 CH_3

5

20

4-(2-7) (2-1) -1-3+y-7 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2, -1-3 (2) -1-3 (2, -1-3 (2) -1-3 (2) -1-3 (2) -1-3 (2) -1-3 (3) -1-3 (4) -1-3 (4) -1-3 (5) -1-3 (7) -1-3 (7) -1-3 (8) -1-3 (9) -1-3 (1) -1-3 (1) -1-3 (1) -1-3 (2) -1-3 (3) -1-3 (4) -1-3 (4) -1-3 (5) -1-3 (7) -1-3 (7) -1-3 (8) -1-3 (9) -1-3 (1)

窒素雰囲気下、実施例36で得られたハライド化合物5ーブロモー2ーイソプロピルー1ーオキソーイソインドリン125mgと参考例13のスズ化合物1ー10 (2,4ージフルオロフェニル)ー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1 Hー[1,2,3]ートリアゾール280mgをトルエン3m1に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム115mgを加え脱気後、115℃加熱下13時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸130mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 45 (3H, d, J=1. 6Hz), 4. 43 (2H, s), 4. 65-4. 75 (1H, m), 7. 05-7. 18 (2H, m), 7. 55-7. 61 (1H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 95 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 00 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 369.1 [M+H] + (実施例120)

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

10

4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5ーイル) -1-(2-7)ルオロフェニル) -5ーメチルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール 実施例36で得られたハライドと参考例4で得られたスズ試薬1-(2-7)ルオロフェニル) -5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1 Hー[1, 2, 3]ートリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃) δ :1.33(6H, d, J=6.8 Hz), 2.47(3H, d, J=2.0Hz), 4.43(2H, s), 4. 65-4.75(1H, m), 7.32-7.42(2H, m), 7.55-7. 63(2H, m), 7.82(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.9 5(1H, d, J=7.6Hz), 8.02(1H, d, J=0.8Hz) ESI-MS Found:m/z 352.2 [M+H] + (実施例121)

15 <u>1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-(1-ヒドロキシ-1-メ</u> <u>チルーエチル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-5-メチルー</u> 1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例117で得られた4-(2-エトキシカルボニルーイミダン [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メ
 チルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール18.3mgをテトラハイドロフラン1.0mlに溶解し0℃に冷却後、0.93Mメチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン500μlを滴下した。室温にて終夜攪拌したのち飽和炭酸

水素ナトリウム溶液を加えた。生成物をクロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を薄層塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて分離精製し表題化合物 1.02 mgを白色固体として得た。

5 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 71 (6H, s), 2. 48 (3H, d, J=2.0Hz), 2. 79 (1H, brs), 7. 48-7. 6 1 (3H, m), 7. 69 (1H, d, J=9.3Hz), 8. 05-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 49 (1H, m), 8. 57 (1H, dd, J=1.0, 1.7Hz)

10 APCI-MS Found:m/z 353.0 [M+H] + (実施例122)

15

実施例117で得られた4-(2-エトキシカルボニルーイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾール36.6mgをテトラハイドロフラン1.0m1に溶解し0℃に冷却後、水素化リチウムアルミニウム10mgを加えた。室温にて30分攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を加え2時間攪拌した。得られた懸濁溶液を酢酸エチル、クロロホルムで希釈、不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルとメタノール数摘)にて分離精製し表題化合物24.6mgを白色固体として得た。

25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 49 (3H, d, J=2. 0

Hz), 4. 90 (2H, s), 7. 48-7. 53 (1H, m), 7. 59 (1H, dd, J=1. 5, 9. 3Hz), 7. 65-7. 71 (2H, m), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 49 (1H, m), 8. 59 (1H, s)

5 ESI-MS Found:m/z 325.1 [M+H] + (実施例123)

$$H_3C$$
 CH_3
 CH_3

4-(2-7) (2-1) 4-(2-7) (4-メチルフェニル) 4-(2-7) (4-メチルフェニル) 4-(2-7) (1) 4-(2-7)

10 実施例36で得られたハライドと参考例14で得られたスズ試薬1-(4-メチルフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 48 (3H, s), 2. 51 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 4. 67-4. 77 (1H, m), 7. 39 (4H, s), 7. 79 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 94 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 00 (1H, d, J=0. 8Hz)

ESI-MS Found:m/z 347.2 [M+H] + (実施例124)

15

20

1-(2-7)ルオロピリジン3-7ル) -4-(2-3)キシメチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -1-(2-7)ルオロピリジン3-7

10

15

(μ) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例122で得られた1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル)-4-(2ーハイドロキシメチルーイミダブ [1,2-a] ピリジンー6ーイル)-5ーメチルー1Hー[1,2,3] トリアゾール20.0mgをジメチルホルムアミド1.0m1に溶解し0℃に冷却後、60%水素化ナトリウム24mg、ヨウ化メチル50 μ 1を加えた。室温にて1時間攪拌したのち飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。生成物をクロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を薄層塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて分離精製し表題化合物2.91mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 49 (3H, d, J=2. 0 Hz), 3. 52 (3H, s), 4. 67 (2H, s), 7. 48-7. 53 (1H, m), 7. 56 (1H, dd, J=1. 7, 9. 2Hz), 7. 65-7. 71 (2H, m), 8. 06-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 48 (1H, m), 8. 58-8. 60 (1H, m)

APCI-MS Found:m/z 339.0 [M+H] + (実施例125)

実施例36で得られたハライドと参考例15で得られたスズ試薬1-(2-トリフルオロメチルーフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 33 (6H, d, J=6. 8

Hz), 2. 36 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 65-4. 75 (1H, m), 7. 47 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 75-7. 85 (3H, m), 7. 94 (2H, d, J=8. 0Hz), 8. 05 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 401. 1 [M+H] +

5 (実施例126)

$$H_3C$$
 N
 N
 N
 N
 N

4-(2-イソプロピルー1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール10mgのエタノール10ml溶液にパラジウムカーボン30mgを加えた後、水素加圧4気圧下にて水素添加を行った。8時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物7mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 23 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 49 (3H, d, J=2. 0Hz), 3. 04 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 49 (2H, t, J=6. 4Hz), 5. 09-5. 16 (1H, m), 7. 26-7. 52 (1H, m), 7. 68 (1H, dd, J=1. 6,

20 8. 0Hz), 7. 74 (1H, d, J=0. 4Hz), 8. 08 (1H, td, J=1. 6, 8. 0Hz), 8. 20 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 4
4-8. 48 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 366.1 [M+H] + (実施例127)

10

20

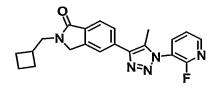
$$H_3C$$
 $N \leq N$

4-(2-メチル-1-オキソーイソキノリン−6-イル)-1-フェニルー5-メチル−1H−[1, 2, 3]トリアゾール

実施例94で得られたハライドと参考例5で得られたスズ試薬1-フェニルー 5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを 用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 2. 57 (3H, s), 3. 64 (3H, s), 6. 58 (1H, d, J=6. 8Hz), 7. 12 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 50-7. 63 (5H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 8. 02 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 54 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found:m/z 317.1 [M+H] + (実施例128)



15 $4-(2-\nu)$ 0 $4-(2-\nu)$ 1 $4-(2-\nu)$ 1 $4-(2-\nu)$ 1 $4-(2-\nu)$ 1 $4-(2-\nu)$ 2 $4-(2-\nu)$ 2 $4-(2-\nu)$ 3 $4-(2-\nu)$ 4 $4-(2-\nu)$ 4 $4-(2-\nu)$ 5 $4-(2-\nu)$ 6 $4-(2-\nu)$ 7 $4-(2-\nu)$ 8 $4-(2-\nu)$ 8 $4-(2-\nu)$ 9 $4-(2-\nu)$ 9 4-(2-

1) 5 ープロモー2 ーシクロブチルメチルー1 ーオキソーイソインドリンの製造 実施例116-1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに2 ーシクロ ブチルメチルアミンを用いるほかは実施例116-1) と同様の方法により反応 を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 79-1. 84 (2H, m), 1. 89-1. 95 (2H, m), 2. 06-2. 11 (2H, m), 2. 6 5-2. 69 (1H, m), 3. 63 (1H, d, J=7. 6Hz), 4. 32 WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

(2H, s), 4. 70-4. 78 (1H, m), 7. 57-7. 60 (2H, m), 7. 69-7. 71 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 282. 2 [M+H] +

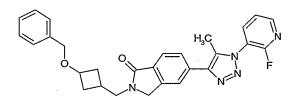
- 2) 4-(2-シクロブチルメチル-1-オキソーイソインドリン-5-イ
- 5 ν) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2,

3] トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例116-2) の方法に従って表題化合物を得た。

10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 83-1. 99 (4H, m),
2. 08-2. 13 (2H, m), 2. 50 (3H, d, J=1. 9Hz), 2.
68-2. 76 (1H, m), 3. 09 (2H, d, J=7. 6Hz), 4. 4
4 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 80-7. 82 (1H, m), 7. 94 (1H, s), 7. 96 (1H, m), 8. 06-8. 11 (1
15 H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 378.1 [M+H] + (実施例129)



25

1) 3 - ベンジルオキシーシクロブチルメチルアジドの製造

3 ーベンジルオキシーシクロブタンメタノール 3 7 5 m g のテトラヒドロフラン 4 m 1 溶液に室温にてトリエチルアミン 8 4 0 μ 1 続いてメタンスルホニルクロリド 2 3 2 μ 1 を加えた。室温で 3 0 分攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド4m1に溶解した後、アジ化ナトリウム 145mgを加え、80 $^{\circ}$ Cにて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

5 ン:酢酸エチル=85:15) にて精製して表題化合物365mgを得た。

¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:1.70-2.60(5H, m),

3. 25-3. 35 (2H, m), 3. 90-4. 20 (1H, m), 4. 4 0-4. 42 (2H, m), 7. 25-7. 38 (5H, m)

2) <u>5 - ブロモー 2 - (3 - ベンジルオキシーシクロブチルメチル) - 1 - オキ</u>ソーイソインドリンの製造

3 ーベンジルオキシーシクロブチルメチルアジド3 6 5 m g ε メタノール1 0 m 1 に溶解した後、1 0 %パラジウムー炭素 8 0 m g ε 加え、水素雰囲気下1 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン5 m 1 に溶解し、4 ーブロモー2 ーブロモメチル安息香酸メ

15 チル378mgとトリエチルアミン1mlを加え、加熱還流下、一晩攪拌した。 反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=80:20)にて分離精製し、表 題化合物352mgを白色固体として得た。

20 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 75-2. 70 (4H, m), 3. 62-3. 70 (2H, m), 3. 87-4. 30 (1H, m), 4. 3 0-4. 36 (2H, m), 4. 40-4. 42 (2H, m) 7. 28-7. 7 4 (8H, m)

ESI-MS Found: m/z 310. 1[M+H]+

上記 2) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1 ー (2 ー フルオロピリジンー 3 ーイル) ー5 ーメチルー4 ートリブチルスタニルー 1 Hー [1, 2, 3] ートリ

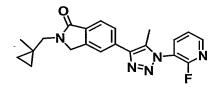
アゾールを用い実施例5の方法に従って表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 1. 79-1. 92 (1H, m), 2. 12-2. 25 (2H, m), 2. 41-2. 50 (3H, m), 2. 6 2-2. 75 (1H, m), 3. 66-3. 77 (2H, m), 3. 90-4. 00 (1/2H, m), 4. 25-4. 35 (1/2H, m), 4. 40-4. 49 (4H, m), 7. 29-7. 60 (4H, m), 7. 62-7. 71 (2H, m), 7. 79-7. 85 (1H, m), 7. 93-7. 99 (2H, m), 8. 05-8. 04 (1H, m), 8. 45-8. 49 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484. 3 [M+H] +

10 (実施例130)

5



15 1) 5 ー ブロモー 2 ー (1 ー メチルーシクロプロピルメチル) ー 1 ー オキソーイ ソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル50mgをメタ ノールに溶解し1ーメチルーシクロプロピルメチルアミンとトリエチルアミン0.

1 m l を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し

20 た後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 1/2)にて分離精製し、表題化合物 $28 \, \mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 43-0. 44 (2H, m), 0. 50-0. 53 (2H, m), 1. 02 (3H, s), 3. 46 (2H, s), 4. 44 (2H, s), 4. 89-4. 93 (1H, m), 7. 59-7.

25 62 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS Found: m/z 282. 1 [M+H] +

2) 4 - (2 - (1 - メチル - シクロプロピルメチル) - 1 - オキソーイソイン

10

ドリン-5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

室素雰囲気下、上記1)で得られた5ーブロモー2ー(1ーメチルーシクロプロピルメチル)ー1ーオキソーイソインドリン28mgと参考例1で製造した1ー(2ークロロピリジンー3ーイル)ー4ートリーnーブチルスズー5ーメチルー[1,2,3]ートリアゾール50mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣薄層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物24mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 44-0. 46 (2H, m), 0. 55 (2H, m), 1. 07 (3H, s), 2. 51 (3H, d, J=2. 15), 3. 52 (2H, s), 4. 55 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 82-7. 84 (1H, m), 7. 96-7. 98 (2H,

15 m), 8. 07-8. 12 (1H, m), 8. 46-8. 47 (1H, m) ESI-MS Found:m/z 378. 2 [M+H] + (実施例131)

1) <u>5 - ブロモー 2 - (2 - トランス* - テトラヒドロー 2 H - 2 - ピラニルオ</u> キシーシクロプロピル) - 1 - オキソーイソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4ープロモー2ープロモメチル安息香酸メチル30mgをメタ 25 ノールに溶解し、2ーテトラヒドロー2H-2ーピラニルオキシーシクロプロピルアミンとトリエチルアミン0.1mlを加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/

WO 2005/085214

5

ヘキサン= 1/2)にて分離精製し、便宜上トランス体と称する化合物 $31 \, \mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 19-1. 82 (8H, m), 2. 87-3. 11 (1H, m), 3. 60-4. 00 (3H, m), 4. 2 4-4. 33 (2H, m), 4. 85-5. 09 (1H, m), 7. 56-7. 58 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=8. 0Hz)

ESI-MS Found: m/z 353. 9 [M+H] +

2) 4-(2-(2-k) - 2 - k - 2 -

10 <u>オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの</u> 製造

窒素雰囲気下、上記1)で得られた5ーブロモー2ー(2ートランス*ーテトラヒドロー2H-2ーピラニルオキシーシクロプロピル)ー1ーオキソーイソインドリン31mgと参考例1で製造した1ー(2ークロロピリジンー3ーイル)ー4ートリーnーブチルスズー5ーメチルー[1,2,3]ートリアゾール40mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物28mgを白色固体として得た。

 1 HNMR(400MHz、CDCl $_{3}$) $\delta:1.24-1.84$ (8H, m), 2.93-3.18(1H, m), 3.63-3.70(1H, m), 3.78-3.88(2H, m), 3.95-4.00(1H, m), 4.35-4.44(2H, m), 4.88-5.13(1H, m), 7.49-7.52(1H, m), 7.81(1H, d, 1H, d,

ソーイソインドリン-5ーイル) -1-(2-7 ν オロピリジン-3-イル) -

5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール及び4-(2-(1S*, 2S*) -ヒドロキシーシクロプロピル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記2)で得られた化合物4-(2-(2-トランス*-テトラヒドロー2 5 H-2-ピラニルオキシーシクロプロピル) -1-オキソーイソインドリンー 5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール15mgをメタノールに溶解し、パラトルエンスル ホン酸一水和物を1mg加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナ トリウム溶液で中和し、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩 10 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (エタノール/ヘキサン=1/2) にて分離 精製後、光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK OD-Hカラム; ヘキサン/エタノール=2/3)にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化 合物の(1R*, 2R*)体と称する化合物1.30mgを後画分より便宜上、 15 表題化合物の(15*, 25*)体と称する化合物0.60mgを共に白色固体 として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 12-1. 54 (2H, m), 2. 50 (3H, d, J=2.0Hz), 2. 91-2. 93 (1H, m), 3. 77-3. 79 (1H, m), 4. 39 (2H, dd, J=12.4, 29.2 Hz), 7. 85-7. 87 (1H, m), 7. 98-8. 00 (3H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 47 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 366. 3 [M+H] +

4-(2-.(1S*, 2S*) - Eドロキシーシクロプロピル) - 1-オキソー イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5- メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 12-1. 54 (2H, m), 2. 50 (3H, d, J=2.0Hz), 2. 91-2. 93 (1H, m), 3. 77-3. 79 (1H, m), 4. 39 (2H, dd, J=12. 4, 29. 2 Hz), 7. 85-7. 87 (1H, m), 7. 98-8. 00 (3H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 47 (1H, m)

10 ESI-MS Found:m/z 366.3 [M+H] + (実施例132)

15

20

実施例129で得られた4ー [2-(3-ベンジルオキシー1-シクロブチルメチル) -1-オキソーイソインドリンー5-イル] -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1,2,3] トリアゾール155mg をメタノール10mlに溶解した後、10%パラジウムー炭素80mgを加え、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=99:1)にて分離精製し、表題化合物のシス、トランス混合

光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム;ヘキサン

物105mgを白色固体として得た。得られた混合物70mgを

/エタノール=400/600) にて分割し、先行画分より、表題化合物のシス体を、後画分より、表題化合物のトランス体を得た。 シス体

5 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 74-1. 82 (2H, m), 1. 95 (1H, d, J=6.6Hz), 2. 04-2. 21 (1H, m), 2. 46 (3H, d, J=1.7Hz), 2. 50-2. 57 (2H, m), 3. 7 0 (2H, d, J=7.3Hz), 4. 15-4. 23 (1H, m), 4. 46 (2H, s), 7. 30-7. 42 (2H, m), 7. 56-7. 62 (2H, m), 7. 82 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 94 (1H, d, J=8.1Hz), 8. 00 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 394. 3 [M+H] +

トランス体

15 ¹HNMR(300MHz、CDCl₃)δ:1.83(1H, d, J=5.4 Hz), 2.04-2.15(2H, m), 2.22-2.29(2H, m), 2.46(3H, d, J=1.7Hz), 2.65-2.75(1H, m), 3.72(2H, d, J=8.0Hz), 4.44(2H, s), 4.50-4.63(1H, m), 7.30-7.42(2H, m), 7.56-7.62(2H, 20 m), 7.82(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, d, J=7.6Hz), 7.99(1H, s) ESI-MS Found:m/z 394.3 [M+H] + (実施例133)

4-(2-(2-x+y-2)) -(2-x+y-2) -(2-x+y-2)

5 1) <u>5-ブロモー2-(2-メチルーシクロプロピルメチル)-1-オキソーイ</u> ソインドリンの製造

実施例116-1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに2-メチルーシクロプロピルメチルアミンを用いるほかは実施例116-1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- 10 ¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 0. 31-0. 35 (1H, m)
 0. 46-0. 50 (1H, m), 0. 70-0. 76 (2H, m), 1. 0
 5-1. 06 (3H, m), 3. 93-3. 44 (1H, m), 3. 49-3.
 54 (1H, m), 4. 44 (2H, s), 7. 58-7. 62 (2H, m),
 7. 70 (1H, d, J=8. 4Hz)
- ESI-MS Found:m/z 282.1 [M+H] +
 2) 4-(2-(2-メチルーシクロプロピルメチル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1)で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジンー 3-7 (2 - フルオロピリジンー 3-7 (2 - ファゾールを用い実施例116-2)の方法に従って表題化合物を得た。 1 HNMR(400MHz、CDC1₃) δ :0.34-0.37(1H,m),0.49-0.53(1H,m),0.76-0.77(2H,m),1.08 (3H,d,J=5.8Hz),2.51(3H,d,J=2.1Hz),3.

25 44-3. 49 (1H, m), 3. 56-3. 61 (1H, m), 4. 55 (2 H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 81-7. 83 (1H, m), 7. 95-7. 99 (3H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m (, 8. 4 WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

6-8.47(1H, m)

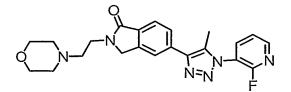
ESI-MS Found:m/z 378.3 [M+H] + (実施例134)

実施例132で得られた4-[2-(3-ヒドロキシーシクロブチルメチル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾール20mgをジメチルスルホキシド1m1に溶解し、室温にてトリエチルアミン100μ1続いて3酸化硫黄・ピリジンコンプレックス40mgを加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、表題化合物12mgを白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 51 (3H, d, J=2. 1 Hz), 2. 80-2. 93 (1H, m), 2. 95-3. 07 (2H, m), 3. 15-3. 28 (2H, m), 3. 90 (2H, d, J=7. 5Hz), 4. 20 54 (2H, s), 7. 48-7. 54 (1H, m), 7. 84 (1H, dd, J=1. 2, 8. 1Hz), 7. 97 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 06-8. 12 (1H, m), 8. 45-8. 48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 392.3 [M+H] +

25 (実施例135)



4-(2-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

5 1) <u>5 - ブロモー 2 - (2 - モルホリンー 4 - イルエチル) - 1 - オキソーイソ</u> インドリンの製造

実施例116-1)で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりにN-(2-7) アミノメチルモルフォリンを用いるほかは実施例116-1)と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- 10 1 H NMR (400MH z, CDC1₃) δ: 2. 49-2. 51 (4H, m), 2. 61-2. 65 (2H, m), 3. 67-3. 69 (4H, m), 3. 7 1-3. 74 (2H, m), 4. 49 (2H, s), 7. 58-7. 60 (1H, m), 7. 61 (1H, s), 7. 70 (1H, d, J=8. 0Hz) ESI-MS Found: m/z 327. 2 [M+H] +
- 2) 4-(2-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-オキソーイソインド
 リン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1
 H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例116-2) の方法に従って表題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 51 (3H, d, J=1. 9 Hz), 2. 54 (br, 4H), 2. 68 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 7O (4H, t, J=4. 6Hz), 3. 77-3. 80 (2H, m), 4. 5 9 (2H, s), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 81-7. 83 (1H,

25 m), 7. 95-7. 98 (2H, m), 8. 07-8. 11 (1H, m), 8. 46-8. 48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 423.3 [M+H] +

(実施例136)

5

1) <u>6 - ブロモー 2 - (N - メトキシーN - メチルーカルバモイル) - イミダ</u> <u>ブ [1, 2 - a] ピリジンの製造</u>

6 一ブロモー2ーヒドロキシカルボニルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン85

0mg、N-メトキシーN-メチルーアミン塩酸塩519mg、1-(3-ジメ 10 チルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩1.12gをピリジン 10mlに溶解し、室温にて2日攪拌した。得られた溶液に水を加え、生成物を 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マ グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク ロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し表題化合物を362mg得た。

15 1 HNMR (300MHz, CDCl₃) δ:3.53 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.28 (1H, d, J=9.5Hz), 7.56 (1H, d, J=9.5Hz) 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, s)

2) <u>6 - ブロモー 2 - エチルカルボニルーイミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの製</u>造

20 上記1)で得られた6ーブロモー2ー(NーメトキシーNーメチルーカルバモイル)ーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン100mgをテトラハイドロフラン2. 0mlに溶解し、-78℃に冷却後、1Mエチルマグネシウムクロライド1.0mlを滴下した。0℃まで昇温後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)により精製し表題化合物を60.2mg得た。

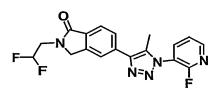
PCT/JP2005/004379

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 24 (3H, t, J=7. 0 Hz), 3. 19 (2H, q, J=7. OHz), 7. 30 (1H, d, J=9. 5 H z), 7. 56 (1H, d, J=9. 5 H z) 8. 08 (1H, s), 8. 30 (1H, s)

5 (2-7)ル) -1-(2-7)ルオロピリジン3-イル) -5-43] トリアゾールの製造

上記 2) で得られたハライドと参考例7で得られたスズ試薬及びテトラキストリ フェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方 法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。 10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 28 (3H, t, J=7. 3 Hz), 2. 51 (3H, d, J=2. OHz), 3. 33 (2H, q, J=7. 3 Hz), 7. 50-7. 54 (1H, m), 7. 67-7. 71 (1H, m), 7. 78-7.81(1H, m), 8. 06-8.12(1H, m), 8. 22(1 H, d, J=0.7 Hz), 8.47-8.50(1 H, m), 8.61-15

APCI-MS Found: m/z 351. 0 [M+H] + (実施例137)



8. 62 (1H, m)

20 イル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3チル-1H-[1,2, 3] トリアゾール

ンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモー2-ブロモメチル安息香酸メチル100mgをト 25 ルエンに溶解し2,2-ジフルオロエチルアミン0.1m1とトリエチルアミン 0.14mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧

20

25

留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物 $45 \,\mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

¹HNMR (4 0 0 MH z 、CDCl₃) δ : 3. 91-4. 00 (2 H, m) , 4. 52 (2 H, s) , 5. 84-6. 14 (1 H, m) , 7. 61-7. 63 (1 H, m) , 7. 71 (1 H, s) , 7. 72-7. 73 (1 H, m) ES-MS Found: m/z 277. 9 [M+H] +

2) <u>4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-</u>
[1, 2, 3] トリアゾールの製造

10 窒素雰囲気下、上記1)で得られた5ーブロモー2ー(2,2ージフルオロエチル)ー1ーオキソーイソインドリン45mgと参考例1で製造した1ー(2ークロロピリジンー3ーイル)ー4ートリーnーブチルスズー5ーメチルー[1,2,3]ートリアゾール30mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで15 冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物20mgを白色固体として得た。

¹HNMR (4 0 0 MHz, CDCl₃) δ: 2. 51 (3 H, d, J=2. 0 Hz), 3. 97-4. 05 (2 H, m), 4. 63 (2 H, s), 5. 89-6. 17 (1 H, m), 7. 49-7. 52 (1 H, m), 7. 85-7. 87 (1 H, m), 7. 98-8. 00 (2 H, m), 8. 06-8. 11 (1 H,), 8. 46-8. 48 (1 H. m)

ESI-MS Found:m/z 374.2 [M+H] + (実施例138)

1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-イソプロピルカルボニルー

り精製し表題化合物を58.5mg得た。

15

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-4ル) -5-4チル-1 H-[1, 2, 2]3] トリアゾール

- 1) 6 ブロモー2 イソプロピルカルボニルーイミダゾ [1, 2-a] ピリ ジンの製造
- 5 実施例117)で得られた、6-ブロモー2-エトキシカルボニルーイミダゾ [1.2-a] ピリジン269mgをテトラハイドロフラン10mlに溶解 し、-78℃に冷却後、2Mイソプロピルマグネシウムクロライド0.5m1を 滴下した。-40℃まで昇温後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシ 10 リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)によ
 - ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 26 (6H, d, J=6. 7 Hz), 3.82 (1H, sept, J=6. 7Hz), 7.30 (1H, d, J=9. 5 Hz), 7. 58 (1 H, d, J=9.5 Hz) 8. 10 (1 H, s),8. 30 (1H, s)
 - 2) 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-イソプロピルカルボ 2,3]トリアゾールの製造
 - 上記1)で得られた6-ブロモー2-イソプロピルカルボニルーイミダゾ「1.
- 20 2-a] ピリジンと参考例7で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホ スフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれ らと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。
 - 1HNMR (400MHz, CDC1₃) $\delta:1.$ 29 (6H, d, J=7.0 Hz), 2. 51 (3H, d, J=2. OHz), 3. 87 (1H, sept,
- $J = 7.0 \, Hz$), 7.50-7.54 (1H, m), 7.68 (1H, dd, 25J=1.7, 9.5Hz), 7.80 (1H, d, J=9.5Hz), 8.0 7-8.12 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=0.7Hz), 8.4 7-8.50 (1 H, m), 8.61-8.62 (1 H, m)
 - APCI-MS Found: m/z 365.0 [M+H] +

(実施例139)

5

10

実施例129、132のスズ試薬を参考例4のスズ試薬に変更した以外は同様の操作で表題化合物の表題化合物のシス、トランス混合物を白色固体として得た。得られた混合物を光学活性カラム(ダイセル社製 CHIRALPAK OJ-H カラム; ヘキサン/エタノール=400/600)にて分割し、先行画分より、表題化合物のトランス体を、後画分より、表題化合物のシス体を得た。

15 チルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール

¹HNMR (400MH z, CDCl₃) δ: 1. 83 (1H, d, J=5. 4 Hz), 2. 04-2. 15 (2H, m), 2. 22-2. 29 (2H, m), 2. 46 (3H, d, J=1. 7Hz), 2. 65-2. 75 (1H, m), 3. 20 72 (2H, d, J=8. 0Hz), 4. 44 (2H, s), 4. 50-4. 6 3 (1H, m), 7. 30-7. 42 (2H, m), 7. 56-7. 62 (2H, m), 7. 82 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 95 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 99 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 393.3 [M+H] +

25 4 - (2 - (5)x - 3 - 2) + (2 - 2)x + (2

$\nu - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール$

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 74-1. 82 (2H, m), 1. 95 (1H, d, J=6.6Hz), 2. 04-2. 21 (1H, m), 2. 46 (3H, d, J=1.7Hz), 2. 50-2. 57 (2H, m), 3. 7 0 (2H, d, J=7.3Hz), 4. 15-4. 23 (1H, m), 4. 46 (2H, s), 7. 30-7. 42 (2H, m), 7. 56-7. 62 (2H, m), 7. 82 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 94 (1H, d, J=8.1Hz), 8. 00 (1H, s)

10 ESI-MS Found:m/z 393.3 [M+H] + (実施例140)

4-(2-アセチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン<math>-6-イル) -1-(2-フルオロピリジン3-イル) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリア

15 ゾール

5

2-アセチルー6ーブロモーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 51 (3H, d, J=2. 2 Hz), 2. 75 (3H, s), 7. 50-7. 54 (1H, m), 7. 69 (1H, dd, J=0. 7, 9. 5Hz), 7. 78-7. 82 (1H, m), 8. 07-8. 12 (1H, m), 8. 22 (1H, d, J=0. 7Hz), 8.

47-8.49 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.2, 1.7Hz)

ESI-MS Found: m/z 337.3 [M+H] + (実施例141)

5

10

25

1) <u>6 - ブロモー 2 - (1 - メトキシエチル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ</u>ンの製造

- 20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 58 (3H, d, J=6. 6H z), 4. 58 (2H, q, **J**=6. 6Hz), 7. 21 (1H, dd, J=1. 0, 9. 5Hz), 7. 48 (1H, d, J=9. 5Hz) 7. 51 (1H, s), 8. 22-8. 25 (1H, m)
 - 2) <u>1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-(1-メトキシーエチ</u>
 - <u>ル) ーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6ーイル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造</u>

上記1で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。 1 HNMR(400MHz、CDC1₃)δ:1.62(3H,d,J=6.6Hz),2.48(3H,d,J=2.2Hz),3.43(3H,s),4.62(1H,q,J=6.6Hz),7.46-7.53(1H,m),7.55(1H,dd,J=1.7,9.5Hz),7.63(1H,s)7.69(1H,d,J=9.4Hz),8.06-8.11(1H,m),8.46-8.48(1H,m),8.57-8.58(1H,m)

10 ESI-MS Found:m/z 353.3 [M+H] + (実施例142)

5

15

20

25

4-(2-(2-)) -1- + -1- + -1-

3] トリアゾールの製造

実施例131で用いた参考例1のスズ試薬の代わりに参考例4のスズ試薬を使用し、実施例131と同操作を行い表題化合物のラセミ体を得た後、光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK OJ-Hカラム; ヘキサン/エタノール=1/3)にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化合物の($1R^*$, $2R^*$)体と称する化合物を、後画分より便宜上、表題化合物の($1S^*$, $2S^*$)

体と称する化合物を共に白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 10-1. 20 (1H, m),
1. 22-1. 32 (1H, m), 7. 45 (3H, d, J=1. 8Hz), 2.
91-3. 00 (1H, m), 3. 54 (1H, s), 3. 77-3. 86 (1

H, m), 4. 35 (1H, d, J=16. 0Hz), 4. 44 (1H, d, J=16. 0Hz), 7. 30-7. 42 (2H, m), 7. 52-7. 63 (2H, m), 7. 79-7. 86 (1H, m), 7. 92 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 98 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 365. 1 [M+H] +

- 15 3] トリアゾールの製造

実施例13101) の副生成物として得られるシス体と称される化合物および、参考例40スズ試薬を用いる他は、実施例131と同操作を行い表題化合物のラセミ体を得た後、光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム;ヘキサン/エタノール=1/3)にて光学分割し、先行画分より便宜上、

- 20 表題化合物の $(1S^*, 2R^*)$ 体と称する化合物を、後画分より便宜上、表題化合物の $(1R^*, 2S^*)$ 体と称する化合物を共に白色固体として得た。
 - ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 85-0. 96 (1H, m), 1. 03-1. 12 (1H, m), 2. 47 (3H, d, J=1. 8Hz), 2. 67-2. 77 (1H, m), 3. 82-3. 94 (1H, m), 4. 55 (2
- 25 H, s), 4. 64 (1H, s), 7. 30-7. 42 (2H, m), 7. 5 2-7. 65 (2H, m), 7. 30-7. 34 (1H, m), 7. 92 (1H, d, J=8. 2Hz), 9. 02 (1H, s)
 - ESI-MS Found:m/z 365.1 [M+H] + (実施例143)

5 1) 2-エチルー6-ヨードーイミダゾ [1, 2-a] ピリミジンの製造
1-ブロモー2-ブタノン755mgをエタノール15mlに溶かし、2-アミノー5-ヨードピリミジン1.0gを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残10 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製して表題化合物を白色固体として110mg得た。

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 1. 38 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 88 (2H, q, J=7. 0Hz), 7. 25 (1H, s), 8. 52 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 58 (1H, d, J=2. 4Hz)

 ESI-MS Found:m/z 274.0 [M+H] +
 2) 1-(2-フルオロピリジン3-イル) -4-(2-エチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリア ゾールの製造

ESI-MS Found:m/z 324.2 [M+H] + (実施例144)

窒素雰囲気下、実施例130-1)で得られた5-ブロモ-2-(1-メチルーシクロプロピルメチル)-1-オキソーイソインドリン30mgと参考例4で製造した1-(2-フルオロフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニル10-1H-[1,2,3]トリアゾール20mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム8mgを加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物6mgを白色固体として得た。

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 43-0. 46 (2H, m), 0. 54-0. 56 (2H, m), 1. 07 (3H, s), 2. 47 (3H, d, J=1. 6Hz), 3. 51 (2H, s), 4. 54 (2H, s), 7. 33-7. 54 (2H, m), 7. 56-7. 61 (2H, m), 7. 82-7. 84 (1H, m), 7. 95-7. 97 (1H, m), 8. 01 (1H, s)

20 ESI-MS Found:m/z 377.2 [M+H] + (実施例145)

1-(2-7)ルオロピリジン3-7ル) -4-(2-x+y-7) [1, 2-a] ピラジン-6-7ル) -5-x+y-1 [1, 2, 3] トリアゾー

ル

5

1) <u>6 - ブロモー 2 - エチルーイミダゾ [1, 2 - a] ピラジンの製造</u>

1ーブロモー2ーブタノン513mgをエタノール10m1に溶かし、2ーアミノー5ーブロモピラジン500mgを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)にて精製して表題化合物244mg粗精製物として得た。

ESI-MS Found: m/z 276.0, 228.0 [M+H] +

10 2) <u>1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-エチルーイミダゾ [1,2-a] ピラジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾー</u>ルの製造

窒素雰囲気下、実施例137-1) で得られた5-ブロモー2-(2,2-ジ

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 47 (3H, d, J=1. 7 Hz), 3. 96-4. 05 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 89-3. 16 (1H, m), 7. 33-7. 41 (2H, m), 7. 56-7. 60 (2H, m), 7. 86-7. 88 (1H, m), 7. 96-8. 01 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 373.1 [M+H] + (実施例147)

15

25

5

10

 $4-(2-\nu)$ 0 ロプロピルー1- オキソーイソインドリンー5- イル) -1- (4-0 ロロー2-7 ルオロフェニル) -5- メチルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール

実施例49で得られたハロゲン体と参考例16で得られたスズ試薬及びテトラ 20 キストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに 準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体と して得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 88-0. 98 (4H, m), 2. 45 (3H, d, J=1. 7Hz), 2. 94-3. 01 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 7. 37-7. 42 (2H, m), 7. 51-7. 56 (1 H, m), 7. 79 (1H, dd, J=1. 3, 7. 9Hz), 7. 92-7. 96 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 383. 1 [M+H] +

実施例148

- - 1) <u>5 ーブロモー 2 ー (1 ーヒドロキシーシクロプロピルメチル) ー 1 ーオキ</u> <u>ソーイソインドリンの製造</u>
- 10 実施例116-1)で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに1-ヒドロキシーシクロプロピルメチルアミンを用いるほかは実施例116-1)と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 67-0. 70 (2H, m), 0. 88-0. 91 (2H, m), 3. 70 (2H, s), 3. 79 (1H,

15 s), 4. 54 (2H, s), 7. 55-7. 59 (2H, m), 7. 63-7. 65 (1H, m),

ESI-MS Found: m/z 284. 1 [M+H] +

- 2) 4-(2-(1-)+7-2) 4-(2-(1-)+7-2) 4-(2-(1-)+7-2) 4-(2-(1-)+7-2) 4-(2-(1-)+7-2) 4-(2-(1-)+7-2) 4-(2-(1-)+7-2) 1-(2-(1-)+7-2)
- 20 [1, 2, 3] トリアゾールの製造

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) $\delta:0.71-0.74$ (2H, m),

- 25 0. 91-0. 94 (2H, m), 2. 47 (3H, d, J=1. 75Hz),
 - 3. 69 (1H, s), 3. 78 (2H, s), 4. 65 (2H, s), 7. 3
 - 3-7.41(2H, m), 7.56-7.61(2H, m), 7.82-7.

84 (1H, m), 7. 93-7. 95 (1H, m), 8. 00 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 379. $2\lceil M+H \rceil$ +

(実施例149)

 4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン28mgと参考例13で製造した1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール60mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物20mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 46 (3H, d, J=1. 7 6Hz), 3. 96-4. 05 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 8 9-6. 16 (1H, m), 7. 09-7. 15 (2H, m), 7. 55-7. 61 (1H, m), 7. 84-7. 86 (1H, m), 7. 96-8. 00 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 391.1 [M+H] + (実施例150)

20

20

2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモー2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン28mgと参考例16で製造した1-(4-クロロー2-フルオロフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール60mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物21mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 47 (3H, d, J=1. 7 Hz), 4. 01 (2H, dt, J=4. 1, 14. 6Hz), 4. 62 (2H, s), 6. 02 (1H, tt, J=51. 4, 41Hz), 7. 39-7. 41 (2H, m), 7. 52-7. 56 (1H, m), 7. 84-7. 86 (1H, m), 7. 96-7. 99 (2H, m)

15 ESI-MS Found:m/z 407.1 [M+H] + (実施例151)

4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソーイソインドリン-5- イル) -1-(4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン28mgと参考例12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール60mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

にて分離精製し、表題化合物22mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 52 (3H, m), 3. 9 6-4. 05 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 88-6. 17 (**1**H, m), 7. 26-7. 31 (2H; m), 7. 49-7. 53 (2H, m), 7.

5 83-7.85 (1H, m), 7.96-7.99 (2H, m) ESI-MS Found:m/z 373.1 [M+H] + (実施例152)

10 H-[1, 2, 3]トリアゾール及び

4-(2-(シス-3-メトキシーシクロブチルメチル) -1-オキソーインインドリン-5-イル) -1-(2-フルオロフェニル) -5-メチルー1<math>H-[1, 2, 3]トリアゾール

- 1) 3-メトキシーシクロブチルメタノールの製造
- 15 3ーメトキシシクロブチルカルボン酸500mgをテトラヒドロフラン1Om 1に溶解した。氷冷下、リチウム水素化アルミニウム292mgをゆっくり力口え、 さらに2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸、飽和食塩水 で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60)にて 20 分離精製し、表題化合物230mgを得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 60-2. 45 (5H, m), 3. 22-3. 24 (3H, m), 3. 59-3. 66 (2H, m), 3. 7 3-4. 00 (1H, m)

- 2) 3-メトキシーシクロブチルメチルアジドの製造
- 25 上記1)で得られた1) 3-メトキシーシクロブチルメタノール220mgの テトラヒドロフラン溶液に氷冷下、トリエチルアミン530 μ 1続いてメタンス ルホニルクロライド220 μ 1を加え、室温にまで昇温し30分間攪拌した。 反 応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をジメチルホルムアミド4

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 61-2. 60 (5H, m), 3. 22 (3H, s), 3. 27-3. 35 (2H, m), 3. 72-4. 01 (1H, m)

3) <u>5 - ブロモー(2 - (3 - メトキシーシクロブチルメチル) - 1 - オキソー</u> 10 イソインドリンの製造

上記2)で得られた3ーメトキシーシクロブチルメチルアジド190mgをメタノール8mlに溶解した。触媒量の10%パラジウム炭素を加えた後、水素雰囲気下1.5時間室温で攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン3mlに溶解し、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル420mgとトリエチルアミン1mlを加え、加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=80:20)にて分離精製し、表題化合物98mgを白色固体として得た。

20 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 67-2. 67 (5H, m), 3. 21 (3H, s), 3. 42-4. 12 (3H, m), 4. 33-4. 38 (2H, m), 7. 43-7. 78 (3H, m)

25 $\nu-1H-[1, 2, 3]$ トリアゾール及び

4-(2-(シス-3-メトキシーシクロブチルメチル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1-(2-フルオロフェニル) -5-メチル-1Hー [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記3)で得られた5-ブロモー(2-(3-メトキシーシクロブチルメチ

ル) -1-オキソーイソインドリンと参考例4の化合物1-(2-フルオロフェニル-3-イル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例5の方法に従って表題化合物のシス、トランス混合物を得た。得られた混合物を光学活性カラム(ダイセル社製 CHIRALPAK AD-Hカラム; -キサン/エタノール-400/600)にて分割し、先行画分より、表題化合物のトランス体を、後画分より、表題化合物のシス体を得た。

5

15

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2. 10-2. 18 (4H, m), 2. 46 (3H, d, J=1.8Hz), 3. 24 (3H, s), 3. 74 (2 H, d, J=8.1Hz), 4. 11 (1H, quintet, J=6.3Hz), 4. 44 (2H, s), 7. 35-7. 42 (2H, m), 7. 55-7. 61 (2H, m), 7. 82 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7. 9 5 (1H, d, J=7.8Hz), 8. 00 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 407. 2 [M+H] +

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 70-1. 82 (2H, m), 2. 15-2. 28 (1H, m), 2. 42-2. 51 (2H, m), 2. 46 (3H, d, J=1. 8Hz), 3. 24 (3H, s), 3. 69 (2H, d, J=7. 2Hz), 3. 78 (1H, quintet, J=6. 6Hz), 4. 20 46 (2H, s), 7. 32-7. 41 (2H, m), 7. 56-7. 62 (2H, m), 7. 82 (1H, dd, J=1. 5, 8. 1Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 99 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 407. 2 [M+H] +

(実施例153)

5

10

15

20

25

4-(2-7) (2-7) 4-(2-7) (2

窒素雰囲気下、実施例112-1)で得られた5-ブロモー2-イソプロピルー1-オキソーイソインドリン50mgと参考例25で製造した1-(2-クロロフェニル)ー5-メチルー4ートリブチルスタニアレー1H-[1, 2, 3]トリアゾール100mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム22mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物18mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, d, J=6. 8 3Hz), 2. 41 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 4. 68-4. 75 (1H, m), 7. 50-7. 51 (2H, m), 7. 54-7. 58 (1H, m), 7. 64-7. 66 (1H, m), 7. 81-7. 84 (1H, m), 7. 93-7. 95 (1H, m), 8. 05 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 367. 2 [M+H] +

(実施例154)

 $4-(2-n-\mathcal{P}_{}^{-}$ $+ (2-n-\mathcal{P}_{}^{-}$ $+ (2-n-\mathcal{P}_{}^{-})$ $+ (2-n-\mathcal{P$

窒素雰囲気下、実施例 85-1)で得られた5-プロモ-2-プロピル-1-オキソーイソインドリン $25 \,\mathrm{mg}$ と参考例 $11 \,\mathrm{で製造}$ した1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 $\mathrm{FH}-$ [1, 2, 3] トリア

ゾール $5.6 \,\mathrm{mg}$ をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム $1.1 \,\mathrm{mg}$ を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物 $9 \,\mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 97-1. 01 (3H, m), 1. 71-1. 76 (2H, m), 2. 47 (3H, d, J=1. 7Hz), 3. 60-3. 64 (2H, m), 4. 46 (2H, s), 7. 35-7. 41 (2H, m), 7. 58 (2H, m), 7. 80-7. 82 (1H, m), 7. 9

10 4-7.96 (1H, m), 8.01 (1H, m) ESI-MS Found:m/z 351.2 [M+H]+ (実施例155)

5

4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1
(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール
実施例49で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.87-0.99 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7. 76-7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.1Hz), 7.9 5 (1H, s)
- 25 ESI-MS Found:m/z 349.2 [M+H] + (実施例156)

 $4-(2-\nu)2-\nu$ 2- $2-\nu$ 2- $2-\nu$ 2- $2-\nu$ 3- $2-\nu$ 5- $2-\nu$ 5-

PCT/JP2005/004379

5 実施例49で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.88-0.98 (4H, m), 10 2.45 (3H, d, J=1.7Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 7.08-7.17 (2H, m), 7.54-7.61 (1 H, m), 7.79 (1H, d, J=8.1Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 367.1 [M+H] +

15 (実施例157)

4-(2- プロピル-1- オキソーイソインドリン-5- イル)-1-(4- フェールオロフェール)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例85-1)で得られた5-ブロモー2-プロピルー1-20 オキソーイソインドリン25mgと参考例12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール56mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト

濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラム クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化 合物 $10 \, \mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

¹HNMR.(400MHz, CDCl₃) δ: 0. 99 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 68-1. 78 (2H, m), 2. 51 (3H, m), 3. 62 (2H, t, J=7. 4Hz), 4. 46 (2H, s), 7. 26-7. 30 (2H, m), 7. 50-7. 53 (2H, m), 7. 77-7. 79 (1H, m), 7. 93-7. 98 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 351. 2 [M+H] +

10 (実施例158)

5

4-(2-プロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル) <math>-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例85-1)で得られた5-ブロモー2ープロピルー1-15 オキソーイソインドリン25mgと参考例13で製造した1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール56mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物13mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 99 (3H, d, J=7. 4 Hz), 1. 69-1. 78 (2H, m), 2. 45 (3H, d, J=1. 7H z), 3. 62 (2H, t, J=7. 4Hz), 4. 46 (2H, s), 7. 0 25 9-7. 16 (2H, m), 7. 55-7. 61 (1H, m), 7. 79-7. 81 (1H, m), 7. 93-7. 96 (1H, m), 7. 99 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 369. 2 [M+H] +

(実施例159)

5

10

15

20

25

窒素雰囲気下、実施例26-1)で得られた5-ブロモー2-エチルー1ーオキソーイソインドリン150mgと参考例12で製造した1-(4ーフルオロフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール240mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム72mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物76mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 52 (3H, s), 3. 69-3. 74 (2H, m), 4. 47 (2H, s), 7. 27-7. 31 (2H, m), 7. 50-7. 53 (2H, m), 7. 77-7. 79 (1H, M), 7. 93-7. 95 (1H, M), 7. 99 (1H, M)

ESI-MS Found:m/z 337.1 [M+H] + (実施例160)

4-(2-エチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2,4-

窒素雰囲気下、実施例 26-1)で得られた 5-プロモ-2-エチル-1-オキソーイソインドリン 150 m g と参考例 13 で製造した 1-(2,4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1,2,3]

ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

トリアゾール252mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム72mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、

5 表題化合物 7 0 mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 31 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 46 (3H, d, J=1. 7Hz), 3. 72 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 47 (2H, s), 7. 09-7. 16 (2H, m), 7. 5 5-7. 61 (1H, m), 7. 79-7. 81 (1H, m), 7. 93-7.

10 95 (1H, m), 8.00 (1H, m) ESI-MS Found:m/z 355.1 [M+H] + (実施例161)

15

実施例72で得られたハロゲン体と参考例4で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 1 Hz), 2. 47 (3H, d, J=1. 7Hz), 3. 72 (2H, q, J=7. 1 Hz), 4. 48 (2H, s), 7. 33-7. 42 (2H, m), 7. 5 1-7. 62 (2H, m), 7. 82 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 95 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 01 (1H, s)
- 25 ESI-MS Found:m/z 337.1 [M+H] + (実施例162)

5 窒素雰囲気下、実施例89-1)で得られた5-ブロモー2-(2-メチループロピル)-1-オキソーイソインドリン27mgと参考例4で製造した1-(2-フルオロフェニル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール56mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却10後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物21mgを白色固体として得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ: 9. 99 (6H, d, J=6. 6 Hz), 2. 04-2. 13 (1H, m), 2. 47 (3H, d, J=1. 9H 15 z), 3. 46 (2H, d, J=7. 6Hz), 4. 47 (2H, s), 7. 3-7. 412 (2H, m), 7. 56-7. 61 (2H, m), 7. 81-7. 83 (1H, m), 7. 94-7. 96 (1H, m), 8. 00 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 365. 2 [M+H] + (実施例163)

20

1) <u>5 ーブロモー 2 ー (1 ーメチルーシクロプロピル) ー 1 ーオキソー</u>イソイン

ドリンの製造

1ーメチルーシクロプロピルアミン300mgを10%塩酸メタノール10m 1に溶解し、室温にて10分間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン 5m1に溶解し、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル540mgとト リエチルアミン5m1を加え、加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷 却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾 燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=80:20)にて分離精製し、表題化合物98mgを 白色固体として得た。

215

- 10 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ:0.78-0.84 (2H, m),
 1.00-1.06 (2H, m), 1.42 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.55-7.69 (3H, m)

15 3] トリアゾールの製造

上記1)で得られた5ーブロモー2ー(1ーメチルーシクロプロピル)ー1ーオキソーイソインドリンと参考例4の化合物1ー(2ーフルオロフェニルー3ーイル)ー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1, 2, 3]ートリアゾールを用い実施例5の方法に従って表題化合物を得た。

- 20 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0. 82-0. 88 (2H, m), 1. 05-1. 11 (2H, m), 1. 47 (3H, s), 2. 46 (2H, d, J=1. 8Hz), 4. 46 (2H, s), 7. 32-7. 42 (2H, m), 7. 55-7. 63 (2H, m), 7. 81 (1H, dd, J=1. 2, 8. 1 Hz), 7. 92 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 98 (1H, s)
- 25 ESI-MS Found:m/z 363.2 [M+H] + (実施例164)

4-(2-7) (

実施例36で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキ 5 ストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準 じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし て得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 58 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 72 (1H, se pt, J=6. 8Hz), 7. 57-7. 61 (1H, m), 7. 78-7. 8 2 (1H, m), 7. 93-7. 99 (3H, m), 8. 81-8. 86 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 334.2 [M+H] + (実施例165)

10

15

実施例85で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準 20 じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 99 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 73 (2H, sept, J=7. 3Hz), 2. 58 (3H, s),

3. 63 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 47 (2H, s), 7. 52-7. 600 (1H, m), 7. 79 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 92-7. 99 (3H, m), 8. 81-8. 85 (2H, m)

APCI-MS Found: m/z 334.2 [M+H] +

5 (実施例166)

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

4-(2-7) 2-7

ESI-MS Found:m/z 365.2 [M+H] + (実施例167)

20

6-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 実施例 3.6 で得られたハライドと参考例 1.8 で得られたスズ試薬 1-(2, 6-ジフルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3] -トリアゾールを用い実施例 3.8 と同様にして表題化合物を得た。

- 5 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:1. 33 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 45 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 68-4. 75 (1H, m), 7. 20 (2H, dt, J=1. 6, 8. 8Hz), 7. 55-7. 62 (1H, m), 7. 79-7. 97 (2H, m), 8. 03 (1H, s)
- 10 ESI-MS Found:m/z 369.2 [M+H] + (実施例168)

4-(2-7)プロピルー1-オキソーイソインドリンー5-7ル) -1-(2-フルオロー4-メチルーフェニル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]

ESI-MS Found: m/z 365. 3 [M+H] +

25 (実施例169)

トリアゾール

15

20

題化合物を得た。

4-(2-メトキシ-1-オキソーインダン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 5-ブロモー2-メトキシー1-インダノンの製造

- 5 5 ブロモー1 インダノン100mgのアセトニトリル15m1溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン232mgを室温で加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール20m1に溶解し終夜還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧留去、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製して表題 化合物を白色固体として59mg得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 3. 00 (1H, dd, J=4. 8, 17. 1Hz), 3. 44 (1H, dd, J=7. 5Hz), 4. 16 (1 H, dd, J=4. 8, 7. 5Hz), 7. 52-7. 66 (3H, m)

2) $\underline{4-(2-メトキシ-1-オキソーインダン-5-イル)-1-(2-フル オロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造$

上記1)で得られた5-ブロモー2-メトキシー1-インダノンと参考例4の化合物1-(2-フルオロフェニルー3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1 H- [1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2. 48 (3H, d, J=1. 8 Hz), 3. 09 (1H, dd, J=4. 5, 16. 8Hz), 3. 60 (1H, dd, J=7. 5, 16. 8Hz), 3. 67 (3H, s), 4. 25 (1H,

25 dd, J=4.5, 7.5Hz), 7.32-7.41(2H, m), 7.5 6-7.61(2H, m), 7.80-7.89(2H, m), 7.96(1H, s) ESI-MS Found:m/z 338.2 [M+H] + (実施例170)

4-(2-エトキシ-1-インダノン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニ

5-ブロモー1-インダノン130mgのアセトニトリル20m1溶液に [ヒド

5 ν) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモー2-エトキシー1-インダノンの製造

ロキシ(pーニトロベンゼンスルホニルオキシ)ヨード] ベンゼン310mgを室温で加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧10 留去した。得られた残渣をエタノール20mlに溶解し終夜還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧留去、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製して表題化合物を白色固体として84mg得た。

- 15 ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 28 (3H, t, J=7. 5 Hz), 2. 96-3. 04 (1H, m), 3. 42-3. 52 (1H, m), 3. 68-3. 78 (1H, m), 3. 94-4. 04 (1H, m), 4. 22-4. 27 (1H, m), 7. 50-7. 68 (3H, m)
 - 2) 4-(2-xトキシー1-4ンダノン-5-4ル) -1-(2-7)ルオロ
- 20 フェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造 上記1)で得られた5-ブロモ-2-エトキシ-1-インダノンと参考例4の化 合物1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルス タニル-1H-[1, 2, 3] -トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表 題化合物を得た。
- 25 1 HNMR (300MHz, CDC1₃) δ : 1. 32 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 47 (3H, d, J=1. 8Hz), 3. 10 (1H, dd, J=4. 5, 17. 1Hz), 3. 59 (1H, dd, J=7. 5, 17. 1Hz),

3. 72-3. 83 (1H, m), 3. 96-4. 07 (1H, m), 4. 34 (1H, dd, J=4. 5, 7. 5Hz), 7. 31-7. 42 (2H, m), 7. 55-7. 61 (2H, m), 7. 79-7. 89 (2H, m), 7. 95 (1H, s)

5 ESI-MS Found:m/z 352.2 [M+H] + (実施例171)

4-(2-メトキシ-2-メチル-1-インダノン-5-イル)-1-(2-フ ルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

10 <u>4-((2S*) -メトキシ-(2R*) -メチル-1-オキソインダン-5-</u> <u>イル) -1-(2-フルオロフェニル-3-イル) -5-メチル-1H-[1,</u> <u>2,3]トリアゾール 及び 4-((2R*) -メトキシ-(2S*) -メチル-1-オキソインダン-5-イル) -1-(2-フルオロフェニル-3-イル) -5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール</u>

実施例53-2)で得られた5-ブロモー2ーメトキシー2ーメチルー1ーインダノンと参考例4の化合物1ー(2ーフルオロフェニルー3ーイル)ー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1, 2, 3]ートリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物のラセミ体を得た。得られた混合物を光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK ADーHカラム;ヘキサン/エタノー20 ル=500/500)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(2S*, 2R*)体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(2R*, 2S*)体と称する化合物を共に白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 49 (3H, s), 2. 48 (3H, d, J=1.8Hz), 3. 15 (1H, d, J=17.1Hz), 3. 33 (3H, s), 3. 45 (1H, d, J=17.1Hz), 7. 32-7.

25 33 (3H, s), 3. 45 (1H, d, J=17. $1H_Z$), 7. 32-7. 43 (2H, m), 7. 56-7. 63 (2H, m), 7. 80-7. 84 (1 H, m), 7. 89 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 96 (1H, s) ESI-MS Found:m/z 352. 2 [M+H] + (実施例172)

$$H_3C$$
 $N = N$
 H_3C
 $N = N$
 H_3C

- 5 4-(2-イソプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-エチルフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール 実施例36で得られたハライドと参考例20で得られたスズ試薬1-(2-エチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。
- 10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 13 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 33 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 37 (3H, s), 2. 40 (2H, q, J=7. 4, 15. 0Hz), 4. 42 (2H, s), 4. 6 7-4. 77 (1H, m), 7. 36-7. 57 (3H, m), 7. 83 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 94 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 07 (1H, d, J=0. 8Hz)

ESI-MS Found:m/z 361.3 [M+H] + (実施例173)

$$H_3C$$
 $N = N$
 H_3C
 CH_3

実施例36で得られたハライドと参考例21で得られたスズ試薬1-(2-イ

ソプロピルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3] -トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 1. 19 (6H, d, J=6. 8 Hz), 1. 33 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 37 (3H, s), 2. 49-2. 56 (1H, m), 4. 43 (2H, s), 4. 68-4. 76 (1 H, m), 7. 21-7. 26 (1H, m), 7. 38 (1H, dt, J=2. 0, 7. 4Hz), 7. 53-7. 80 (2H, m), 7. 84 (1H, d, J

 $=6.4 \,\mathrm{Hz}$), 7. $91-7.97(1 \,\mathrm{H,m})$, 8. $07(1 \,\mathrm{H,s})$

ESI-MS Found: m/z 375.3 [M+H] +

10 (実施例174)

5

4-(2-7) (

- 15 実施例119で得られた化合物37mgを酢酸2.0mlに溶解し、酢酸ナトリウム41mg、臭素3滴加え室温にて20分攪拌した。飽和炭酸水素水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)により精製し表題化合物を19.5mg白色固体として得た。
- ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1. 52 (6H, d, J=6. 9 Hz), 2. 48 (3H, d, J=1. 8Hz), 4. 57 (1H, sept, J=7. 0Hz), 7. 09-7. 19 (2H, m), 7. 51-7. 62 (1 H, m), 7. 93 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 16 (1H, d, J=1. 5Hz), 8. 24 (1H, dd, J=1. 5, 7. 8Hz)
- 25 ESI-MS Found:m/z 383.1 [M+H] + (実施例175)

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379 224

$$\begin{array}{c|c} H_3C & & CH_3 \\ H_3C & & N=N \end{array}$$

4-(2-イソプロピルー3-エトキシー1-オキソーイソインドリンー5-イ ル) -1-(2、4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-「1, 2, 3] トリアゾール

実施例174の副生成物として表題化合物を9.2mg得た。 5

 1 HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 13 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 42 (3H, d, J=6. 9Hz), 1. 45 (3H, d, J=6. 9Hz), 2. 45 (3H, d, J=1. 7Hz), 3. 01-3. 12 (1H, m), 3. 27-3. 40 (1H, m), 4. 45 (1H, sept, J=6.

10 9Hz), 7. 08-7. 19 (2H, m), 7. 51-7. 61 (1H, m), 7. 83-7.91(2H, m), 8. 01(1H, s)

ESI-MS Found: m/z 435. 1 [M+Na]

(実施例176)

15 4-(2-2)クロプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6-4ル) -実施例48で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキ ストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準 じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし

20 て得た。

> 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) $\delta:0.96-1.04$ (4H, m), 2. 01-2.05 (1H, m), 2. 55 (3H, s), 7. 45-7.49(2H, m), 7. 52-7. 63 (2H, m), 7. 91-7. 95 (1H, m)m), 8. 51-8. 52 (1H, m), 8. 81-8. 84 (2H, m)

PCT/JP2005/004379

ESI-MS Found:m/z 317.2 [M+H] + (実施例177)

5

1) <u>5 ー ブロモー 2 ー (2 ー ヒ ドロキシー 2 ー メ チループロピル) ー 1 ー オ キ ソーイソインドリンの製造</u>

窒素雰囲気下、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル3.4gをトル
エンに溶解し、2ーヒドロキシー2ーメチループロピルアミンとトリエチルアミン4.85mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物3.73gを白色固体として得た。「HNMR(400MHz、CDCl₃)δ:1.29(6H,s),2.76
(1H,s),3.59(2H,s),4.59(2H,s),7.60-7.62(2H,m),7.72(1H,d,J=8.4Hz)
ES-MS Found:m/z 286.1[M+H]+
2)4-(2-(2-ヒドロキシー2ーメチループロピル)-1ーオキソーイソインドリンー5ーイル)-1-(2ーフルオロフェニル)-5ーメチルー1H-

20 [1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-ブロモー2-(2ーヒドロキシー2ーメチループロピル)-1-オキソーイソインドリン106mgと参考例4で製造した1-(2ーフルオロフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール100mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム43mgを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)

にて分離精製し、表題化合物73mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 1. 32 (6H, s), 2. 47 (3H, d, J=1. 7Hz), 3. 13 (1H, s), 3. 65 (2H, s), 4. 68 (2H, s), 7. 33-7. 41 (2H, m), 7. 56-7. 61 (2H, m), 7. 83-7. 85 (1H, m), 7. 95-7. 97 (1H, m), 8. 00 (1H, br)

ESI-MS Found:m/z 381.2 [M+H] + (実施例178)

5

15

20

(実施例179)

実施例130で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 43-0. 51 (2H, m), 0. 54-0. 87 (2H, m), 1. 07 (3H, s), 2. 58 (3H, s), 3. 52 (2H, s), 4. 56 (2H, s), 7. 52-7. 61 (1H, m), 7. 81 (1H, dd, J=1. 6, 7. 7Hz), 7. 93-7. 99 (3H, m), 8. 81-8. 86 (2H, m) ESI-MS Found: m/z 360. 2 [M+H] +

10

20

4-(2-メチル-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例94で得られたハライドと参考例13で得られたスズ試薬1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 49 (3H, d, J=1. 6 Hz), 3. 63 (3H, s), 6. 57 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 10-7. 71 (4H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 8. 01 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 54 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found:m/z 353.1 [M+H] + (実施例180)

15 $\underline{4-(2-x+v-1)-15}$ $\underline{4-(2-x+v-1)}$ $\underline{4-(2-x+v-1)}$

実施例95で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 38 (3H, t, J=7. 6 Hz), 2. 55 (3H, s), 2. 86 (2H, q, J=7. 6Hz), 7. 44 (1H, s), 7. 49 (1H, dd, J=2. 0, 9. 4Hz), 7. 5 2-7. 61 (1H, m), 7. 63-7. 66 (1H, d, J=9. 4Hz),

7. 92-7. 95 (1H, m), 8. 54 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 54-8. 85 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 305.2 [M+H] + (実施例181)

5

4-(2-(2-)+ -2-) + -2-) + -2- -2

窒素雰囲気下、実施例177-1)で得られた5-ブロモー2-(2-ヒドロ 10 キシー2-メチループロピル)ー1-オキソーイソインドリン85mgと参考例 12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス タニルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール100mgをトルエンに溶解し、テ トラキストリフェニルホスフィンパラジウム35mgを加え、6時間加熱還流し た。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減 15 圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキ サン=1/2)にて分離精製し、表題化合物31mgを白色固体として得た。 1 HNMR (400MHz, CDCl $_{3}$) $\delta:1.32$ (6H, s), 2.52 (3H, s), 3. 08 (1H, s), 3. 65 (2H, s), 4. 68 (2H, s), 7.27-7.31(2H, m), 7.50-7.53(2H, m), 7.20 80-7.82(1H, m), 7. 95-7.98(2H, m)ESI-MS Found: m/z 381. 2 [M+H] + (実施例182)

(美施例182)

1-(2-フルオロフェニル)-4-(6-プロピルー<math>6,7-ジヒドロ-5

<u>Hーピロロ [3, 4-b] ピリジン-5-オン-2-イル) -5-メチル-1</u> <u>H-[1, 2, 3] トリアゾール</u>

- 1) <u>2-(ベンジルオキシ)-6-プロピル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオンの</u>製造
- 5 2 (ベンジルオキシ) フロ [3, 4-b] ピリジン-5, 7-ジオン510m g をトルエン 10m に溶かし、プロピルアミン354m g 、トリエチルアミン 835μ 1を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 50:50)にて精製して表題化合物を白色固体として56m g 得た。
- 10 1HNMR (300MHz, CDC13) δ : 0. 96 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 63-1. 79 (2H, m) 3. 68 (2H, t, J=7. 3Hz), 5. O7 (2H, s), 7. O3 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 30-7. 52 (5H, m), 7. 98 (1H, d, J=8. 3Hz) ESI-MS Found: m/z 297. 2 [M+H] +
- 15 2) <u>2-(ベンジルオキシ)-6-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ</u> <u>[3,4-b] ピリジン-5-オンの製造</u>

上記1)で得られた化合物23mgを酢酸1.0m1に溶解し、亜鉛20mgを加え80℃にて1.5時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却後、水、3N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、生成物を酢酸エチルにて抽出した。無水

- 20 硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム 2. $0 \, \mathrm{m} \, 1$ に溶解し、トリエチルシラン $1 \, 2 \, 7 \, \mu \, 1$ 加え、 $0 \, \mathrm{C}$ に冷却後、トリフルオロ酢酸 $3 \, 0 \, \mu \, 1$ を滴下した。室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去、得られた残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性薄層シリ
- 25 カゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し表題 化合物を14.2mg得た。

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 0. 97 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 60-1. 80 (2H, m) 3. 58 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 32 (2H, s), 5. 44 (2H, s), 6. 84 (1H, d,

10

25

J=8.3 Hz), 7. 25-7.49(5 H, m), 7. 96 (1H, d, J=8.3 Hz)

ESI-MS Found: m/z 283. 2 [M+H] +

3) 5-オキソー6ープロピルー6, 7-ジヒドロー5H-ピロロ[3, 4-

b] ピリジンー2ーイルトリフルオロメタンスルホネートの製造

上記 2)で得られた化合物 $1 \ 2 \ mg \ e \ x \ g \ J - m \ 2$. $5 \ m \ 1$ に溶解し、 $1 \ 0 \ %$ パラジウム炭素 $1 \ 0 \ mg \ e \ m \ z$ 、水素雰囲気下 $6 \ phi light | l$

4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル)-1-オキソーイソイン

10

15

ドリン-5-イル) -1-(2、4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例177-1)で得られた5ーブロモー2-(2ーヒドロキシー2ーメチループロピル)ー1ーオキソーイソインドリン85mgと参考例13で製造した1-(2,4ージフルオロフェニル)ー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1,2,3]トリアゾール100mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム35mgを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物20mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 32 (6H, s), 2. 46 (3H, d, J=1. 76Hz), 3. 08 (1H, s), 3. 65 (2H, s), 4. 68 (2H, s), 7. 10-7. 12 (2H, m), 7. 52-7. 59 (2H, m), 7. 82-7. 84 (1H, m), 7. 95-7. 99 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 399.2 [M+H] + (実施例184)

$$H_3C$$
 N
 N
 N
 N

- 20 4-(2-メチル-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール
 実施例94で得られたハライドと参考例13で得られたスズ試薬1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。
- 25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 50 (3H, d, J=2. 0 Hz), 3. 64 (3H, s), 6. 58 (1H, d, J=7. 6Hz), 7.

12 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 32-7. 42 (2H, m), 7. 5 5-7. 62 (2H, m), 7. 90 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 8. 03 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 69 (1H, d, J=8. 0Hz)

5 ESI-MS Found:m/z 335.1 [M+H] + (実施例185)

$$H_3C$$
 N
 N
 N

4-(2-7) (

実施例101で得られたハライドと参考例6と同様のアルキルスズ化合物1ー(ピリジン-3ーイル) -5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1,2,3]ートリアゾールを用い、実施例3と同様にして表題化合物を得た。
「HNMR(400MHz、CDC1₃) δ:1.23(6H,d,J=6.8 Hz),2.56(3H,m),3.04(2H,t,J=6.6Hz),3.
49(2H,t,J=6.4Hz),5.09-5.15(1H,m),7.55-7.60(1H,m),7.66(1H,dd,J=1.6,8.4Hz),7.74(1H,d,J=0.8Hz),7.91-7.95(1H,m),8.19(1H,d,J=8.4Hz),8.79-8.85(2H,m) ESI-MS Found:m/z 348.2[M+H]+

20 (実施例186)

4-(2-7) (ピリジン-3-7) -1-(2-7) (ピリジン-3-7) (ピリジン-

ゾール

5

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 42 (6H, d, J=6. 8 Hz), 2. 60 (3H, s), 5. 38-5. 48 (1H, m), 6. 64 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 56-7. 61 (1H, m), 7. 86 (1H, dd, J=1. 6, 8. 4Hz), 7. 92-7. 97 (1H, m), 7. 99 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 56 (1H, d, 8. 4Hz), 8. 80-8. 87 (2H, m) ESI-MS Found: m/z 346. 2 [M+H] +

15 (実施例187)

20 窒素雰囲気下、実施例76-1)で得られた5-ブロモー2-(2-ヒドロキシー1-メチルーエチル)-1-オキソーイソインドリン10mgと参考例4で製造した20mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム35mgを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物7mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 37 (3H, d, J=2. 9

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379 234

Hz), 2. 45 (3H, d, J=1. 7Hz), 3. 77-3. 81 (1H, m), 3. 89-3. 93 (1H, m), 4. 44-4. 50 (1H, m), 4. 45-4. 60 (2H, m), 7. 32-7. 41 (2H, m), 7. 55-7. 61 (2H, m), 7. 79-7. 81 (1H, m), 7. 90-7. 92 (1H, m), 7. 98-7. 99 (1H, m)
ESI-MS Found: m/z 367. 2 [M+H] + (実施例188)

5

窒素雰囲気下、実施例137-1) で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン100mgと参考例18で製造した1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール175mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物95mgを白色固体として得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 45 (3H, s), 3. 9 7-4. 05 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 89-6. 18 (1H, m), 7. 18-7. 22 (2H, m), 7. 55-7. 62 (1H, m), 7. 86-7. 87 (1H, m), 7. 97-7. 99 (1H, m), 8. 02 (1 H, m)
- 25 ESI-MS Found:m/z 391.1 [M+H] + (実施例189)

4-(2-(2, 2-ジフルオローエチル) -1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(ピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール

5 窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモー2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン100mgと参考例6で製造した1-(ピリジン-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール162mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物15mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDC 1₃) δ: 2. 58 (3H, s), 3. 9
7-4. 05 (2H, m), 4. 63 (2H, s), 5. 89-6. 17 (1H, m), 7. 57-7. 60 (1H, m), 7. 84-7. 86 (1H, m), 7. 92-7. 95 (1H, m), 7. 98-7. 99 (1H, m), 8. 81-8. 84 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 356.2 [M+H] + (実施例190)

15

20

1) エチル(6-ブロモイミダゾ $\begin{bmatrix} 1 \ , \ 2-a \end{bmatrix}$ ピリジン-2-イル)アセテー

トの製造

5

エチル4ークロロー3ーオキソブタノエート4.90m1をエタノール50m1に溶かし、2ーアミノー5ーブロモピリジン5.19gを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製して表題化合物を白色固体として9.49g得た。

1 HNMR (300MHz, CDCl3) $\delta:1.$ 29 (3H, t, J=7.

- 10 6Hz), 3.86 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.6Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=8.0Hz), 7. 58 (1H, s), 8.21-8.24 (1H, m)
- 15 上記1)で得られたエステル体4.25gをテトラハイドロフラン50m1に溶解し0℃に冷却後、水素化リチウムアルミニウム570mgを加えた。室温にて30分攪拌したのち、硫酸ナトリウム10水和物を加えさらに2時間攪拌した。得られたクロロホルムで希釈、不溶物をろ過した後ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=207:1)にて分離精製し表題化合物1.23gを粗精製物として得た。
- 3) <u>6 ーブロモー(2 ーフルオロエチル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン</u>上記2)で得られたアルコール体139mgをテトラハイドロフラン2.0mlに溶解し-78℃に冷却後、ジエチルアミノサルファートリフルオライド225μ1を加えた。室温まで昇温後5分間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水25溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて分離精製し表題化合物10.2mg得た。
 - 1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 3. 20 (2H, td, J=6.

0, 26. 1 Hz), 4. 82 (2H, td, J=6. 0, 94. 3 Hz), 7. 22 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 51-7. 57 (2H, m), 8. 22 (1H, s)

4) 4-(2-(2-7)ルオロエチル) -1ミダゾ [1, 2-a] ピリジンー 6-1 (2-7) (2-7

上記3)で得られた化合物と参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。 1 HNMR(400MHz、CDC1₃)δ:2.44(3H,d,J=2.0 Hz),3.24(2H,td,J=6.2,24.9Hz),4.85(2H,td,J=6.2,47.1Hz),7.30-7.42(2H,m),7.52-7.67(5H,m),8.55-8.57(1H,m)

(実施例191)

10

15

1-(2-7)ルオロフェニル)-4-(2-(2-3)+2)エチル)-1ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 3. 06 (2H, t, J=6.3Hz), 3. 40 (3H, s), 3. 77 (2H, t, J=6.3Hz), 7. 15-7. 20 (1H, m), 7. 40-7. 46 (2H, m), 8. 20 (1H, s)

5 2) <u>1-(2-フルオロフェニル) -4-(2-(2-メトキシエチル) -イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1H-[1,2,3]</u>トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 1 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 4 9 と同様の方法、これに準じた方 10 法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。 1 HNMR(400MHz、CDCl₃) δ : 2. 43(3H, d, J=2.0 Hz), 3. 10(2H, t, J=6.6Hz), 3. 41(3H, s), 3. 82(2H, t, J=6.6Hz), 7. 32-7.44(2H, m), 7. 5 2-7.66(5H, m), 8. 53-8.55(1H, m)

15 ESI-MS Found:m/z 352.3 [M+H] + (実施例192)

4-(2-(2, 2-ジフルオローエチル) - 1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル) -5-メチルー1

20 <u>H-[1, 2, 3] トリアゾール</u>

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモー2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン100mgと参考例17で製造した1-(4-フルオロー2-メチルーフェニル)-5-メチルー4ートリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール173mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/へキ

サン=2/1)にて分離精製し、表題化合物80mgを白色固体として得た。 1 HNMR(400MHz、CDC1₃)δ:2.10(3H,s),2.37(3H,s),4.01(2H,dt,J=4.3Hz,14.6Hz),4.62(2H,s),6.03(1H,tt,J=4.3Hz,55.7Hz),7.07-7.16(2H,m),7.27-7.30(1H,m),7.85-7.88(1H,m),7.96-7.98(1H,m),8.03-8.04(1H,m)

ESI-MS Found:m/z 387.2 [M+H] + (実施例193)

$$H_3C$$
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N

(実施例194)

10

5

15

4-(2-アセチルメチルーイミダゾ <math>[1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1 (2-7)

5 1) <u>1-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトンの</u> 製造

実施例190の1)で得られたエステル体425mgをテトラハイドロフラン1 0m1に溶解し-20 $^{\circ}$ $^{$

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 2. 29 (3H, s), 3. 91 (2H, s), 7. 19-7. 29 (1H, m), 7. 45 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 52 (1H, s), 8. 44 (1H, s)

2) 4-(2-アセチルメチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6ーイル) -1-(2-フルオロフェニル) -5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

25 m) ESI-MS Found:m/z 350. 2 [M+H] + (実施例195)

5 実施例190で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 55 (3H, s), 3. 24 10 (2H, dd, J=6. 1, 25. 1Hz), 4. 84 (2H, dd, J=6. 1, 47. 1Hz), 7. 52-7. 60 (3H, m), 7. 66 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 92-7. 96 (1H, m), 8. 54 (1H, d, J =1. 2Hz), 8. 81-8. 85 (2H, m) ESI-MS Found: m/z 323. 2 [M+H] +

15 (実施例196)

25

4-(2-(2-7)-1-7)-1-7 4-(2-(2-7)-1-7)-1-7 4-(2-(2-7)-1-7)-1-7 4-(2-7)-1-7 1-(4-7) 1-(

窒素雰囲気下、4ーブロモー2ーブロモメチル安息香酸メチル100mgをトルエンに溶解し2ーフルオロー1ーフルオロメチルーエチルアミン塩酸塩120mgとトリエチルアミン0.20mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラ

PCT/JP2005/004379

フィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物5mgを 白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) $\delta:4.70-4.75$ (2H, m), 4. 80-4. 87 (3H, m), 7. 61-7. 62 (1H, m), 7. 64(1 H, s), 7. 73-7. 75 (1 H, m)

ES-MS Found: m/z 292.0 [M+H] +

5

2) 4-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル)-1-オキソー $\frac{1}{1}$ <u>イソインドリンー5ーイル)ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー5ーメチルー1</u> H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

10 窒素雰囲気下、上記-1) で得られた5-プロモ-2-(2-フルオロ-1-フルオロメチルーエチル)-1-オキソーイソインドリン10mgと参考例12 で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニ $\nu-1H-[1, 2, 3]$ トリアゾール30mgをトルエンに溶解し、テトラキ ストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応 液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、 15

残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/ 1)にて分離精製し、表題化合物2mgを白色固体として得た。

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 52 (3H, s), 4. 65 (2H, s), 4. 73-4. 93 (5H, m), 7. 27-731 (2H, m)

20 m), 7. 50-7. 53 (2H, m), 7. 83-7. 85 (1H, m), 7. 973-7.99(2H, m)

ESI-MS Found: m/z 387. 2 [M+H] + (実施例197)

25 $\nu) - 1 - (4 - 7 \nu \pm 7 \tau + 7$

アゾール

5

実施例190で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 49 (3H, s), 3. 1 8-3. 29 (2H, m), 4. 84 (2H, dt, J=47. 0, 6. 1 H z), 7. 27-7. 33 (2H, m), 7. 49-7. 57 (4H, m), 7. 65 (1H, d, J=9. 3Hz), 8. 53-8. 55 (1H, m)

10 ESI-MS Found:m/z 340.2 [M+H] + (実施例198)

4-(2-(1-メチルーシクロプロピル)-1-オキソーイソインドリンー5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルー<math>1H-[1, 2,

15 <u>3] トリアゾール</u>

実施例 163-1)で得られた 5-プロモー 2-(1-メチルーシクロプロピル) -1-オキソーイソインドリンと参考例 12 の化合物 1- (4-フルオロフェニル-3-イル) -5-メチルー4-トリブチルスタニル-1 H- [1, 2, 3] -トリアゾールを用い実施例 5 の方法に従って表題化合物を得た。

20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 81-0. 86 (2H, m),
1. 05-1. 10 (2H, m), 1. 47 (3H, s), 2. 51 (3H,
s), 4. 46 (2H, s), 7. 26-7. 32 (2H, m), 7. 49-7.
54 (2H, m), 7. 77 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 92 (1H,
d, J=8. 1Hz), 7. 96 (1H, s)

25 ESI-MS Found: m/z 363. 2 [M+H] +

(実施例199)

5

1-(2,4-i)フルオロフェニル) 4-(2-(2-i)フルオロエチル) -i ダブ [1,2-a] ピリジン-6-iル) -5-メチル-1 H-[1,2,3]トリアゾール

実施例190で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 43 (3H, d, J=1. 7 Hz), 3. 19-3. 27 (2H, m), 4. 84 (2H, dt, J=46. 9, 6. 2Hz), 7. 09-7. 17 (2H, m), 7. 54-7. 68 (4 H, m), 8. 55 (1H, dd, J=0. 9, 1. 7Hz) ESI-MS Found: m/z 3 58. 2 [M+H] +

15 (実施例200)

4-(2-x)+シカルボニルメチル-1-x+ソーイソインドリン-5-xル) -1-(4-7)ルオロフェニル) -5-xチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール

20 1) <u>エチル(5 - ブロモー1 - オキソー 1, 3 - ジヒドロー2 H - イソインドールー2 - イル)アセテート製造</u>

実施例49-1で用いたシクロプロピルアミンの代わりにグリシンエチルエス テルを用いるほかは実施例49-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物 を得た。

5

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 1. 29 (3H, t, J=7. 6 Hz), 4. 22 (2H, q, J=7. 6Hz), 4. 38 (2H, s), 4. 51 (2H, s) 7. 54-7. 67 (2H, m), 7. 74 (1H, d, J=8. 0Hz)

2) 4-(2-x)+シカルボニルメチルー1-x+ソーイソインドリンー5-x4ル) -1-(4-7)ルオロフェニル) -5-xチルー1 Hー [1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1)で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキ 10 ストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準 じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし て得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 1 Hz), 2. 52 (3H, s), 4. 24 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 44 (2H, s), 4. 62 (2H, s), 7. 26-7. 32 (2H, m), 7. 50-7. 54 (2H, m), 7. 81 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 97-8. 00 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 395.2 [M+H] + (実施例201)

20

25

15

1-(2-7)ルオロフェニル)4-(2-(2-1)) ロークロール 1-(2-7) 1-(

1) 1-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) -2-メチ ルプロパン-2-オールの製造

実施例190の1) で得られた化合物5.66gをジエチルエーテル50mlに

15

溶解し0 \mathbb{C} に冷却後、3.0 \mathbb{M} $\mathbb{$

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 1. 24 (6H,s), 2. 89 (2H,s), 4. 54 (1H,s), 7. 20—7. 25 (1H,m), 7. 37 (1H,s) 7. 41—7. 46 (1H,m), 8. 22—8. 23 (1H,m)

上記1)で得られたハロゲン体と参考例4で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:1. 27 (6H, s), 2. 44 (3H, d, J=1. 7Hz), 2. 93 (2H, s), 7. 33-7. 42 (2H, m), 7. 49 (1H, s), 7. 52-7. 67 (4H, m), 8.

20 58-8.60 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 366.3 [M+H] + (実施例202)

 実施例177で得られたハロゲン体と参考例5で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

5 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 32 (6H, s), 2. 17 (3H, s), 3. 50 (2H, s), 3. 65 (2H, s), 7. 52-7. 63 (5H, m), 7. 83 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 96 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 00 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 363.3 [M+H] +

10 (実施例203)

$$H_3C$$
 O
 CH_3
 $N=N$
 $N=N$

4-(2-アセチルメチルー1ーオキソーイソインドリンー5ーイル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール 1)5-ブロモー2-(2-オキソプロピル)イソインドリンー1ーオンの製造 実施例200の1)で得られた化合物4.78gをジエチルエーテル100m1に溶解し0℃に冷却後、3.0Mメチルマグネシウムヨーダイド24m1加えた。室温にて1時間攪拌したのち、水加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて分離精製し表題化合物232mgを得た。

1 HNMR (400MHz, CDC13) δ : 2. 24 (3H,s), 4. 4 4 (2H,s), 4. 47 (2H,s), 7. 60-7. 65 (2H,m), 7. 71-7. 75 (1H,m)

2) <u>4-(2-アセチルメチル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-</u> **25** <u>1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾー</u>
ルの製造

上記1)で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

5 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2. 26 (3H, s), 2. 52 (3H, s), 4. 49 (2H, s), 4. 57 (2H, s), 7. 26-7. 32 (2H, m), 7. 50-7. 54 (2H, m), 7. 82 (1H, dd, J=1. 5, 8. 0Hz), 7. 97 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 98 (1H, d, J=1. 5Hz)

10 ESI-MS Found:m/z 365.2 [M+H] + (実施例204)

15 <u>3] トリアゾール</u>

1) 6-ブロモー 2-(2-ヒドロキシー 2-メチループロピル)-イソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6ーブロモー2Hーイソキノリンー1ーオン62mgのジメチルホルムアミド2m1溶液に0°Cにて60%水素化ナトリウム23mgを加え3
20 0分間攪拌後、3ーブロモー2ーメチループロペン0.055m1を0°Cにて加え室温にて2時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製した。得られた化合物を濃塩酸に溶解し、100°Cにて3時間攪拌後室温にまで冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして室温にて3時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、ク

ロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減 圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて分離精製し表題化合物20mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 29 (6H, s), 3. 56 5 (1H, s), 4. 07 (2H, s), 6. 43 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 17 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 58 (1H, d d, J=1. 8, 8. 6Hz), 7. 70 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 27 (1H, d, I=8. 4Hz)

ESI-MS Found: m/z 238.1 [M+H] +

2) 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル)-1-オキソーイソキ
 ノリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,
 2,3]トリアゾールの製造

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 32 (6H, s), 2. 55 (3H, s), 3. 88 (1H, s), 4. 12 (2H, s), 6. 62 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 17 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 25-7. 33 (2H, m), 7. 49-7. 55 (2H, m), 7. 89 (1H, dd, J=1. 6, 8. 4Hz), 8. 03 (1H, d, J=1. 6 Hz), 8. 53 (1H, d, J=8. 4Hz)

ESI-MS Found:m/z 393.2 [M+H] + (実施例205)

25

5 1) <u>5-ブロモー2-(2-メチルー2-アセチルオキシープロピル)-1-オキ</u> ソーイソインドリンの製造

20 <u>H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造</u>

窒素雰囲気下、上記-1)で得られた5-ブロモ-2-(2-フルオロ-1-フルオロメチルーエチル)-1-オキソーイソインドリン44mgと参考例12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール76mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム16mgを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=

2/1) にて分離精製し、表題化合物20mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 1. 56 (6H, d, J = 9. 2 Hz), 2. 07 (3H, s), 2. 52 (3H, s), 3. 89 (2H, s), 4. 60 (2H, s), 7. 27-7. 31 (2H, m), 7. 50-7. 53 (2H, m), 7. 79-7. 82 (1H, m), 7. 96-8. 00 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 423.3 [M+H] + (実施例206)

10 1-(2,4-i)フルオロフェニル)4-(2-(2-i)+2-2-i) 1-(2,4-i) 1-(2,4-i

実施例201で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色、固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 27 (6H, s), 2. 44 (3H, d, J=1. 7Hz), 2. 93 (2H, s), 7. 10-7. 16 (2H, m), 7. 49 (1H., s), 7. 52-7. 66 (3H, m), 8.

20 58 (1H, s)

5

15

ESI-MS Found:m/z 384.3 [M+H] + (実施例207)

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

1-(4-7)ルオロフェニル) 4-(2-(2-1) ドロキシー2-メチループロピル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6- イル) - 5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール

5 実施例201で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 27 (6H, s), 2. 50 10 (3H, s), 2. 93 (2H, s), 7. 25-7. 32 (2H, m), 7. 49-7. 55 (4H, m), 7. 65 (1H, d, J=9. 3Hz), 8. 5 7 (1H, s)

ESI-MS Found:m/z 366.2 [M+H] + (実施例208)

15

4-(2, 2-ジフルオローエチルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) −1−フェニル−5−メチル−1H−<math>[1, 2, 3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモー2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン100mgと参考例5で製造した1-フェニルー5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール162mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、

表題化合物55mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 54 (3H, s), 3. 9 6-4. 05 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 88-6. 17 (1H, m), 7. 51-7. 63 (5H), 7. 84-7. 86 (1H), 7. 96-8. 00 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 355.2 [M+H] + (実施例209)

実施例204で得られたハライドと参考例6と同様のアルキルスズ化合物1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2,3]-トリアゾールを用い、実施例3と同様にして表題化合物を得た。

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, s), 2. 61 (3H, s), 3. 82 (1H, s), 4. 12 (2H, s), 6. 63 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 19 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 57-7. 61 (1H, m), 7. 90 (1H, dd, J=0. 8, 8. 4Hz), 7. 9 5 (1H, ddd, J=0. 8, 2. 4, 8. 0Hz), 8. 54 (1H, d, J=9. 4Hz), 8. 81-8. 86 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 376.2 {M+H} + (実施例210)

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379 254

- 1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -4-(2-(2-フルオロ-2-メチループロピル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチルー 1H-[1, 2, 3]トリアゾール
- 1) $6-\bar{y}$ $\mu = (2-\bar{y})$ $\mu = (2$ a] ピリジンの製造 5

実施例201の1)で得られた化合物135mgを塩化メチレン5.0mlに溶 解し-78℃に冷却後、ジエチルアミノサルファートリフルオライド198 µ 1 加えた。室温まで昇温後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸 エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 10 2:1)にて分離精製し表題化合物96.1mgを得た。

1 HNMR (400MHz, CDC13) $\delta:1.43$ (6H,d, J=21. $5 \,\mathrm{Hz}$), 3. 11 (2H, d, J=20. $5 \,\mathrm{Hz}$), 7. 15-7. 22 (1H, m), 7. 42-7. 48 (2H, m), 8. 21-8. 23 (1H, m)

15 m)

> ESI-MS Found: m/z 271.1, 273.1 [M+H] + 2) 1-(2,4-i) -2-i -2-i -2-iチループロピル) ーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6-イル) ー5-メチ ルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキス 20 トリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じ た方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として 得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (6H, d, J=21. $5 \,\mathrm{Hz}$), 2. 43 (3H, d, J=1. 9Hz), 3. 16 (2H, d, J= 2520.5Hz), 7.09-7.15(2H, m), 7.53-7.61(3H, m)m), 7. 66 (1H, d, J=9. 2Hz), 8. 55 (1H, d, J=1. $4 \,\mathrm{Hz}$

ESI-MS Found: m/z 386. 2 [M+H] +

(実施例211)

5

窒素雰囲気下、実施例177-1)で得られた5-ブロモー2-(2-ヒドロキシー2-メチループロピル)-1-オキソーイソインドリン100mgと参考例17で製造した1-(4-フルオロー2-メチルーフェニル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]トリアゾール170mgをトル10 エンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム40mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物61mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 32 (6H, s), 2. 1
0 (3H, s), 2. 37 (3H, s), 3. 10 (1H, s), 3. 65 (2
H, s), 4. 63 (2H, s), 7. 10-7. 15 (2H, m), 7. 2
6-7. 30 (1H, m), 7. 83-7. 85 (1H, m), 7. 95-7.
97 (1H, m), 8. 03 (1H, m)

20 ESI-MS Found:m/z 395.2 [M+H] + (実施例212)

4-(2-(2-7)ルオロー2-メチループロピル)-1-オキソーイソインドリンー5-イル)-1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メチルー1 H- [1,

25 <u>2, 3] ト</u>リアゾール

窒素雰囲気下、実施例181) で得られた4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル)ー1ーオキソーイソインドリンー5ーイル) ー1ー (4ーフ ルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール100mgを1,2-ジクロロメタンに溶解し、-78℃に冷却後ジエチルアミノサル ファートリフルオライド0. 1m1を加え、10分間攪拌した。水を加え酢酸エ チルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗 浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて分離精 製し表題化合物30mgを白色固体として得た。

- 1 HNMR (400MHz, CDCl $_{3}$) δ : 1.42 (6H, d, J=21. 10 4 Hz), 2. 52 (3H, s), 3. 78 (2H, d, J=23. 6Hz), 4. 64 (2H, s), 7. 26-7. 32 (2H, m), 7. 49-7. 54(2H, m), 7. 82-7. 84 (1H, m), 7. 96-7. 97 (2H, m)m)
- 15 ESI-MS Found: m/z 383. 2 [M+H] + (実施例213)

$$\begin{array}{c|c} H_3C & & \\ H_3C & & \\ H_3C & & \\ \end{array}$$

4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル)-1-オキソーイソキノリ (2, 4-i) (2, 4-i)

20 <u>[1, 2, 3]</u>トリアゾール

5

実施例204で得られたハライドと参考例13と同様のアルキルスズ化合物1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3]ートリアゾールを用い、実施例3と同様にして表題化合物を 得た。

25¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 1. 32 (6H, s), 2. 4 9 (3H, d, J=1.6Hz), 3.88 (1H, s), 4.12 (2H, s)

s), 6. 62 (1H, d, J=7. 2), 7. 08-7. 20 (2H, m), 7. 55-7. 63 (1H, m), 7. 91 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4 Hz), 8. 05 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 53 (1H, d, J=8. 4Hz)

5 ESI-MS Found:m/z 411.3 [M+H] + (実施例214)

4-(2-(2, 2-i) フルオロエチル)-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-<math>[1, 2, 3]トリア

10 <u>ゾール</u>

1) <u>6 - ブロモー 2 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - イソキノリン - 1 - オンの</u> 製造

窒素雰囲気下、6ーブロモー2Hーイソキノリンー1ーオン49mgのジメチルホルムアミド2m1溶液に室温にて60%水素化ナトリウム44mgを加え30 15 分間攪拌後、2,2ージフルオロエチルアイオダイド169mgを加え室温にて6時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メチルアルコール=10/1)にて分離精製し表題化合物41mgを白色固体として得た。

20 2) <u>4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソキノリン-6-</u> <u>イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリ</u> <u>アゾールの製造</u>

上記1)で得た化合物と参考例6と同様のアルキルスズ化合物1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-ト リアゾールを用い、実施例3と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.61 (3H, s), 4.3 4 (2H, td, J=4. 4, 13. 6Hz), 6. 18 (1H, tt, J=4. 4. 56. 0 Hz), 6. 63 (1H, d, J=7. 2 Hz), 7. 12 (1H, d, J = 7, 2 H z), 7. 5 9 (1 H, d d, J = 4.8, 8.0 H z), <math>7. 89-7.97 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=1.6Hz), 8.5

258

PCT/JP2005/004379

2 (1H, d, J=8.4Hz), 8.81-8.87 (2H, m)ESI-MS Found: m/z 368. 2 [M+H] + (実施例215)

WO 2005/085214

5

20

10 ドリン-5-イル) -1- (ピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例177-1) で得られた5-プロモー2-(2-ヒドロ キシー2ーメチループロピル)ー1ーオキソーイソインドリン100mgと参考 例6で製造した1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタ 15 $= \mu - 1H - [1, 2, 3]$ トリアゾール150mgをトルエンに溶解し、テト ラキストリフェニルホスフィンパラジウム40mgを加え、一晩加熱還流した。 反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留 去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン =1/2) にて分離精製し、表題化合物4mgを白色固体として得た。

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s), 3.6 5 (2H, s), 4. 69 (2H, s), 7. 50-7. 60 (1H, m), 7. 82 (1H, d, J=8.4Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 7.81-8.84(2H, m)

ESI-MS Found: m/z 364. 2 [M+H] + 25 (実施例216)

5 1) <u>2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-5-ブロモイソインドリン-1-オンの</u>製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 1 , 2-ジアミノー 2-メチルプロパンを用いるほかは実施例 <math>49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- 10 1HNMR (300MHz, CDC13) δ : 1. 17 (6H,s), 3. 48 (2H, s), 4. 62 (2H, s), 7. 59-7. 62 (2H, m), 7. 72 (1H, d, J=8. 0Hz)
- 15 H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.56 (6H, s), 2.4 6 (3H, d, J=1.5Hz), 3.54 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.09-7.23 (2H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7. 83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95-7.98 (2H, m) ESI-MS Found: m/z 398.2 [M+H] +
- 25 (実施例217)

5 1) 5-ブロモー 2- (2-ヒドロキシー 2-メチループロピル)-3-メチルー1-オキソーイソインドリンの製造

窒素雰囲気下、実施例177-1)で得られた5-ブロモー2-(2-ヒドロ

キシー2ーメチループロピル)ー1ーオキソーイソインドリン100mgをテトラヒドロフランに溶解し、水素化ナトリウム40mg、ヨウ化メチル0.4ml を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて分離精製し表題化合物7mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 23 (3H, s), 1. 30 **15** (3H, s), 1. 48 (3H, d, J=6.8Hz), 3. 23 (1H, d, J=14.8Hz), 3. 88 (1H, d, J=14.4Hz), 4. 79-4. 80 (1H, m), 7. 58-7. 62 (2H, m), 7. 70-7. 72 (1H, m)

2) 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル) - 3-メチル-1 20 オキソーイソインドリン-5-イル) - 1-(2, 4-ジフルオローフェニル) - 5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-ブロモー2-(2-ヒドロキシー2-メチループロピル)-3-メチルー1-オキソーイソインドリン7mgと参考例 12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルー4-トリブチルス タニルー1H-[1,2,3]トリアゾール10mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて分離精製し、表題化合物5mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 30 (1H, d, J=9. 5Hz), 1. 55 (3H, d, J=6.8Hz), 2. 52 (3H, s), 3. 5 31 (1H, d, J=14.6Hz), 3. 90 (1H, d, J=14.6Hz), 4. 85-4.87 (1H, m), 7. 26-7.31 (2H, m), 7. 50-7.53 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.93-7. 95 (1H, m) 7.99 (1H, br)

ESI-MS Found: m/z 395. 2 [M+H] +

10 (実施例218)

- 15 実施例 2 1 7 で得られた化合物 1 0 m g をクロロホルム 2 m 1 に溶解し、メタンスルホニルクロライド 2 0 μ 1、トリエチルアミン 2 0 μ 1を加え、室温にて3 0 後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、表題化合物 1 2. 3 m g を白色固体として得た。
- 20 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 51 (6H, s), 2. 4 6 (3H, d, J=1. 5Hz), 3. 06 (3H, s), 3. 75 (2H, s), 4. 74 (2H, s), 5. 48 (1H, s), 7. 09-7. 16 (2 H, m), 7. 56-7. 61 (1H, m), 7. 88 (1H, d, J=8. 2 Hz), 7. 95-7. 97 (2H, m)
- 25 ESI-MS Found:m/z 476.1 [M+H] + (実施例219)

WO 2005/085214 262

$$HO$$
 CH_3O
 $N \ge N$

5 実施例204で得られたハライドと参考例5と同様のアルキルスズ化合物1ーフェニルー5ーメチルー4ートリブチルスタニルー1Hー[1, 2, 3]ートリアゾールを用い、実施例3と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ: 1. 32(6H, s), 2. 5 7(3H, s), 3. 92(1H, s), 4. 12(2H, s), 6. 62(1 10 H, d, J=8. 0Hz), 7. 17(1H, d, J=8. 0Hz), 7. 5 1-7. 69(5H, m), 7. 90(1H, dd, J=4. 0, 8. 0Hz), 8. 04(1H, s), 8. 52(1H, d, J=8. 0Hz) ESI-MS Found:m/z 375. 3[M+H] + (実施例220)

15

ホルム/メタノール= 10/1)にて分離精製し表題化合物 $19 \, \mathrm{mg}$ を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 33 (6H, s), 2. 5 1 (3H, s), 3. 12 (2H, t, J=6.6Hz), 3. 62 (2H, s), 3. 76 (2H, t, J=.6.6Hz), 4. 06 (1H, brs), 7. 26-7. 32 (2H, m), 7. 48-7. 54 (2H, m), 7. 67 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 7. 79 (1H, s), 8. 16 (1H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS Found: m/z 395. 3 [M+H] +

10 (実施例221)

5

4-(2-(2, 2-i)) -(2, 4-i) -(2, 4-i)

実施例190の1)で得られたエステル体2.0gをエタノール5m1に溶解し、3N水酸化ナトリウム水溶液5m1を加え、終夜攪拌した。得られた混合物に6N塩酸水を加え中和し溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルムーメタノールを20加え、不溶物をろ過、ろ液を減圧濃縮しカルボン酸1.26gを混合物として得た。得られたカルボン酸810mgをピリジン10m1に溶解し、N,Oージメチルヒドロキシアミン塩酸塩466mg、1ー(3ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩1010mgを加え、室温にて3時間攪拌した。得られた溶液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル)により精製し表題化合物を630mg得た。

5

1 HNMR (400MHz, CDC13) δ : 3. 24 (3H, s), 3. 75 (3H, s) 4. 01 (2H, s), 7. 17-7. 22 (1H, m), 7. 4 4 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 61 (1H, s), 8. 20-8. 22 (1H, m)

2) 6-ブロモイミダゾー 2- (2, 2-ジフルオロエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

上記1)で得られた化合物630mgをテトラハイドロフラン15mlに溶解しー5℃に冷却後、水素化リチウムアルミニウム80mgを加えた。室温にて1時間攪拌した後、希塩酸水を加え酢酸エチルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥、溶媒を減圧留去しアルデヒド530mgを混合物として得た。得られたアルデヒド530mgを塩化メチレン20mlに溶解し、−15℃に冷却後、ジエチルアミノサルファートリフルオライド880μlを加え30分15攪拌した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をを加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)続いて薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)続いて薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)表いて薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)表いて薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、表題化合物を17.1mg得た。

- 20 1HNMR (400MHz, CDCl3) δ : 3. 35 (2H, dt, J=4. 7, 16. 9Hz), 6. 16 (1H, tt, J=4. 7, 56. 4Hz), 7. 22-7. 28 (1H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 48 (1H, s), 8. 23-8. 24 (1H, m)
- 3) <u>4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-(2, 4-ジフルオロフェニ</u> 25 <u>ル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-5-メチル-1H-</u> [1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記2)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として

得た。

5

20

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 2. 44 (3H, d, J=1. 4Hz), 3. 40 (2H, dt, J=4. 7, 16. 9Hz), 6. 22 (1 H, tt, J=4. 7, 56. 4Hz), 7. 10-7. 17 (2H, m), 7. 55-7. 61 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=9. 3Hz), 8. 5 6-8. 58 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 376.1 [M+H] + (実施例222)

1) <u>5 - ブロモー 2 - (3 - ヒドロキシプロピル)イソインドリン- 1 - オンの製</u>造

15 実施例4 9-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに3-アミノプロぱノールを用いるほかは実施例49-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

1 HNMR (400MHz, CDC13) δ : 1. 80-1. 88 (2H, m), 3. 44-3. 46 (1H, m), 3. 55-3. 61 (2H, m), 3. 77 (2H, t, J=7. 0 Hz), 4. 39 (2H, s), 7. 60-7. 64 (2H, m), 7. 71 (1H, d, J=8. 0Hz)

2) <u>3-(5-ブロモー1-オキソー1,3-ジヒドロー2H-イソインドールー2-イル)プロピルメタンスルホネートの製造</u>

上記1)で得られた化合物270mgをクロロホルム5m1に溶解し、0度℃に 25 冷却後、メタンスルホニルクロライド93μ1、トリエチルアミン167μ1を 加え、室温にて終夜攪拌した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 加え、生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:35)で精製し表題化合物を310mg得た。

1 HNMR (400MHz, CDC13) δ : 2. 12-2. 20 (2H, m),

- 3. 03 (3H, s), 3. 75 (2H, t, J=7. 0 Hz), 4. 30 (2H,
- 5 t, J = 7. O Hz), 4. 41 (2H, s), 7. 60-7. 64 (2H,
 - m), 7. 70 (1 H, d, J = 8.0 Hz)

25

3) <u>5 - ブロモー 2 - (3 - フルオロプロピル) - イソインドリン - 1 - オンの</u> 製造

上記2)で得られた化合物をアセトニトリル4m1に溶解し、テトラブチルアン モニウムフルオライド3水和物350mgを加え、80℃にて1時間攪拌した。 室温まで冷却後、水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)で精製し表題化合物27.7mg得た。

- 15 1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 2. 02-2. 19 (2H, m), 3. 75 (2H, t, J=7. 0 Hz), 4. 31 (2H, s), 4. 41 (2H, s), 4. 42-4. 65 (2H, m) 7. 53-7. 63 (2H, m), 7. 71 (1 H, d, J=8. 0Hz)
- 3) <u>4-(2-(3-フルオロープロピル)-1-オキソーイソインドリン-6-</u>
 20 <u>イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]ト</u>
 リアゾールの製造

上記3)で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 03-2. 19 (2H, m), 2. 52 (3H. s), 3. 80 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 49-4. 64 (4H, m), 7. 26-7. 31 (2H, m), 7. 50-7. 53 (2 H, m), 7. 80 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 95 (1H, d, J= 7.7Hz), 7.99 (1H, s)
ESI-MS Found:m/z 369.2 [M+H] +
(実施例223)

1) 2-(2-アミノ-2-メチルプロピル) -5-[1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]イソ

10 インドリン-1ーオンの製造

5-7.97(2H, m)

20

25

実施例218の1)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例217と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

15 2) 4-(2-(2-)メタンスルホニルアミノー2ーメチループロピル) -1- オキソーイソインドリンー5ーイル) -1-(4-)フルオロフェニル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記 1)で得られた化合物 5 7 m g をクロロホルム 2 m 1 に溶解し、メタンスルホニルクロライド 2 3 μ 1、トリエチルアミン 4 2 μ 1を加え、室温にて 3 0 後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、表題化合物 6 2 m g を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 55 (6H, s), 2. 5 2 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 3. 75 (2H, s), 4. 74 (2 H, s), 5. 44 (1H, s), 7. 26-7. 31 (2H, m), 7. 5 0-7. 54 (2H, m), 7. 87 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 9

ESI-MS Found:m/z 458.2 [M+H] + (実施例224)

 $\frac{1-(2,4-i)7ルオロフェニル)-5-メチル-4-(2-(2-ヒドロキ) + 2-2-メチル-プロピル)-+/リン-6-イル)-1H-[1,2,3]ト リアゾール$

1) <u>1-(6-ブロモキノリン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</u>の製造

6ープロモキナルジン2.22gにジエチルエーテル20mlを加え、-78℃ にて2.66Mノルマルブチルリチウム3.76mlを滴下した。得られた懸濁 溶液を5分間攪拌し無水アセトン2mlを加え、さらに10分攪拌した後、水を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて分離精製し表題化合物1.14gを得た。

- 15 1HNMR (400MHz, CDC13) δ: 1. 28 (6H, s), 3. 09
 (2H, s), 5. 81 (1H, s), 7. 28 (1H, d, J=8. 3 Hz),
 7. 77 (1H, dd, J=2. 4, 8. 6Hz), 7. 90 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 03 (1 H, d, J=8. 3Hz)
- 20 2) 1-(2、4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル) -キノリン-6-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (6H, s), 2.5

1 (3H, d, J=1. 5Hz), 3. 13 (2H, s), 6. 05 (1H, b r s), 7. 10-7. 17 (2H, m), 7. 31 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 57-7. 63 (1H, m), 8. 12-8. 17 (2H, m), 8. 19 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 24 (1H, s)

5 ESI-MS Found:m/z 395.3 [M+H] + (実施例225)

10 2, 3] トリアゾール

1) <u>メチル3-(5-ブロモー1-オキソー1,3-ジヒドロー2H-イソイン</u> ドール-2-イル) プロピオネートの製造

実施例49-1で用いたシクロプロピルアミンの代わりメチルβ-アラニンを

用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。 1 HNMR(400 MH z, CDC 13) $\delta:2$. 75(2 H, t, J=6. 4 Hz), 3. 69(3 H, s), 3. 89(2 H, t, J=6. 4 Hz), 4. 4 6(2 H, s), 7. 56-7. 61(2 H, m), 7. 71(1 H, d, J=8. 8 Hz)

2) <u>5ーブロモー2ー(3ーヒドロキシー3ーメチルブチル)イソインドリンー</u>

20 1ーオンの製造

15

25

1HNMR (400MHz, CDC13) $\delta:1.28$ (6H, s), 1.83

(2H, t, J=7. 3Hz), 3. 76 (2H, t, J=7. 3 Hz), 4. 4 0 (2H, s), 7. 58-7. 62 (2H, m), 7. 70 (1H, d, J=8. 3Hz)

3) <u>4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルーブチル)-1-オキソーイソイ</u> 5 <u>ンドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-</u> [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 2) で得られたハロゲン体と参考例 1 2 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 4 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (6H, s), 1. 8 6 (2H, t, J=7. 6Hz), 2. 26 (1H, brs), 2. 52 (3H, s), 3. 81 (2H, t, J=7. 6Hz), 4. 51 (2H, s), 7. 2 6-7. 32 (2H, m), 7. 49-7. 53 (2H, m), 7. 78 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 93 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 99 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 395. 2 [M+H] + (実施例226)

10

15

25

実施例221で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

 1 HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 2.50 (3H, s), 3.3

9 (2H, tt, J=4. 6, 16. 9Hz), 6. 20 (1H, tt, J=4. 6, 56. 6Hz), 7. 24-7. 32 (2H, m), 7. 49-7. 60 (4H, m), 7. 67 (1H, d, J=9. 3Hz), 8. 55 (1H, s) ESI-MS Found: m/z 358. 2 [M+H] +

5 (実施例227)

1-(4-フルオロフェニル) -5-メチル-4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル) -キノリン-6-イル) <math>-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

10 実施例224で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (6H, s), 2. 5 15 7 (3H, s), 3. 13 (2H, s), 6. 05 (1H, brs), 7. 2 5-7. 33 (3H, m), 7. 50-7. 57 (2H, m), 8. 13-8. 24 (4H, m)

ESI-MS Found:m/z 377.2 [M+H] + (実施例228)

20

4-(1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2、4-ジフルオロ フェニル)-5-メチルー<math>1H-[1, 2, 3]トリアゾール

実施例81で用いたスズ試薬の代わりに参考例13のスズ試薬を用いるほかは実施例81と同様の方法により、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDC 1₃) δ : 2.47 (3H, d, =1.5 Hz), 4. 55 (2H, s), 6. 29 (1H, brs), 7. 08-7. 1 7 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=7. 3 Hz), 7. 9 9 (1 H, d, J = 7. 3 Hz), 8. 0 2 (1 H, s) ESI-MS Found: m/z 327.1 [M+H] + (実施例229)

5

4-(2-)ロピルー1-オキソー**イ**ソインドリンー5-イル)-1-(2-ア ミノーピリジン-3-4ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

10 実施例85で得られた化合物72mgをイソプロパノール2m1、25%アン モニア水2m1を加え、120℃にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得ら れた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を15. 7 mg、白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDC $\mathbf{1}_{3}$) δ : 0.99 (3H, t, J=7. 15 $6 \,\mathrm{Hz}$), 1. 70 - 1. $78 \,(2 \,\mathrm{H}, \,\mathrm{m})$, 2. $46 \,(3 \,\mathrm{H}, \,\mathrm{s})$, 3. $63 \,\mathrm{Hz}$ (2H, t, J=7.3Hz), 4.47(2H, s), 4.78(2H, brs), 6. 81-6. 91 (1H, m), 7. 46-7. 50 (1H, m), 7. 81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, d, J=8.1Hz),7. 99 (1H, s), 8. 27-8. 30 (1H, m)

20 ESI-MS Found: m/z 349.2 [M+H] + (実施例230)

- チル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール
- 1) エチル 3-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) プロピオネートの製造
- 5 エチル 5-クロロー3-オキソペンタノエート4.28gをエタノール40m 1に溶かし、2-アミノー5-ブロモピリジン2.94gを加え加熱還流下終夜 攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素 ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧 留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ ン:酢酸エチル=50:50)にて精製して表題化合物を粗精製物として990

mg得た。

- 2) 4-(6-) ロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2- イル) 2- メチル ブタン-2- オールの製造
- 上記1)で得られたエステル体225mgをジエチルエーテル4m1に溶解し 0℃に冷却後、3Mメチルマグネシウムアイオダイドのジエチルエーテル溶液1. 27m1を加えた。室温にて30分攪拌した後、水を加え生成物をクロロホルム で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得ら れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1: 4)にて分離精製し表題化合物195mgを得た。
- 20 1 HNMR (400MHz, CDC13) δ : 1. 32 (6H, s), 1. 95 (2H, t, J=7.3Hz), 2. 92 (2H, t, J=7.3Hz), 7. 1 6-7. 21 (1H, m), 7. 33 (1H, s), 7. 41 (1H, d, J=7.8Hz), 8. 18-8. 20 (1H, m)
- 3) <u>1-(4-フルオロフェニル) -4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチ</u> 25 <u>ルーブチル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1</u> <u>H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造</u>
 - 上記2)で得られた化合物と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキスト リフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた 方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得

た。

5

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1. 26 (6H, s), 1. 9 9 (2H, t, J=7.6Hz), 2. 49 (3H, s), 2. 96 (2H, t, J=7.6Hz), 7. 23-7. 32 (2H, m), 7. 45-7. 54 (4H, m), 7. 61 (1H, d, J=9.2Hz), 8. 54 (1H, d, J=1.0Hz)

ESI-MS Found:m/z 380.2 [M+H] + (実施例231)

$$H_3C$$
 $N=N$
 $N=N$
 $N=N$
 $N=N$
 $N=N$

10 4-(2-プロピルー1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-ニトローピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール実施例85で得られたハロゲン体と参考例23で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ: 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.71-1.78(2H, m), 2.49(3H, s), 3.63(2H, t, J=7.4Hz), 4.48(2H, s), 7.80(1H, d, J=7.8Hz), 7.89-8.01(3H, m), 8.10(1H, dd, j=1.5, 7.8Hz), 8.83(1H, dd, J=2.1, 4.7Hz) ESI-MS Found: m/z 379.2 [M+H] + (実施例232)

1-(2, 4-i)フルオロフェニル)-4-(2-(3-i)ロキシー3-iチルーブチル)-1ミダゾ [1, 2-a]ピリジン-6-1ルー[1, 2, 3]トリアゾール

5 実施例230で得られた化合物と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 31 (6H, s), 1. 9 10 9 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 43 (3H, d, J=1. 4Hz), 2. 96 (2H, t, J=7. 6Hz), 7. 09-7. 16 (2H, m) 7. 45 (1H, s), 7. 50-7. 63 (3H, m), 8. 55 (1H, d, J=1. 0Hz)

ESI-MS Found: m/z 398. 2 [M+H] +

15 (実施例233)

 $4-(2-\nu)$ クロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(2-ブロモーピリジン-3-イル) -5-メチルー1Hー [1, 2, 3]トリアゾール

20 実施例85で得られたハロゲン体と参考例24で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし

て得た。

5

15

20

 1 HNMR(400MHz、CDC1 $_{3}$) δ : 0.89-0.99(4H,m), 2.46(3H,s), 2.94-3.02(1H,m), 4.41(2H,s), 7.55-7.79(1H,m), 7.80-7.86(2H,m), 7.94(1H,d,J=7.8Hz), 8.00(1H,s), 8.64(1H,dd,J=2.0,4.9Hz) ESI-MS Found:m/z 412.0[M+H]+(参考例1)

10 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 3-アジド-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン5.3m1のテトラハイドロフラン100m1溶液を-78度に冷却後、この溶液に、1.58Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液24m1を滴下した。反応液を0度まで昇温、5分間攪拌した後、再び-78度にまで冷却し、2-フルオロピリジン3.7gのテトラハイドロフラン10m1の溶液を加えた。-78度にて10分間攪拌した後n-ドデシルベンゼンスルホンアジド8.9gのテトラハイドロフラン10m1溶液を加え攪拌、反応液を-60度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として3.02g得た。2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルス

タニルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

25 上記1)で得た化合物3.02gのトルエン10ml溶液にトリブチル (1-プロピニル)チン10gを加え120度にて3時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチ

ル=75:25)にて精製して表題化合物を黄色油状物として6.40g得た。 1HNMR(400MHz,CDC13) $\delta:0.90$ (9H, t,J=7.4Hz),1.19-1.29(12H, m),1.35-1.66(6H, m) 2.28(3H, d,J=1.6Hz)7.41-7.46(1H, m),7.97-8.02(1H, m),8.37-8.39(1H, m) ESI-MS Found: m/z 469.3 [M+H] + (参考例2)

5

15

<u>1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[</u>

参考例1-1で得た化合物3-アジド-2-フルオロピリジン280mgのト

10 <u>1, 2, 3] トリアゾール</u>

ルエン3. $0 \, \text{m} \, 1$ 溶液にトリブチル(1 - エチェル)チン $9 \, 5 \, 8 \, \text{m} \, g \, \epsilon$ 加え、反応液を $8 \, 0 \, g$ にて終夜、 $1 \, 0 \, 0 \, g$ にて $2 \, \text{時間攪拌した}$ 。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー($^{\text{+}}$ サン:酢酸エチル= $8 \, 0 : 2 \, 0$)にて精製して表題化合物を無色油状物として $3 \, 8 \, 0 \, \text{m} \, g \, \theta$ た。 $1 \, \text{HNMR}$ ($3 \, 0 \, 0 \, \text{MHz}$,CDC13) $\delta : 0$. $9 \, 0$ ($9 \, \text{H}$, t, J = 7. $3 \, \text{Hz}$), $1 \cdot 0 \, 3 - 1 \cdot 4 \, 3 \, (1 \, 2 \, \text{H}, \, m)$, $1 \cdot 4 \, 4 - 1 \cdot 7 \, 3 \, (6 \, \text{H}, \, m)$ 7. $3 \, 8 - 7 \cdot 4 \, 5 \, (1 \, \text{H}, \, m)$, $8 \cdot 0 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$), $8 \cdot 6 \, 8 \, (1 \, \text{H}, \, d, \, J = 3 \cdot 3 \, \text{Hz}$

20 APCI-MS Found:m/z 454.9 [M+H] + (参考例3)

22-8.30 (1H, m), 8.46-8.57 (1H, m)

1-(2-7)ルオロピリジン-5-イル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

25 1) 5-アジド-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、5ーブロモー2ーフルオロピリジン3. 5gのジエチルエーテ

ル40m1溶液を-78度に冷却後、この溶液に2.6Mのn-ブチルリチウム 8.3m1を滴下した。反応液を-78度にて10分間攪拌した後、2,4,6ートリイソプロピルベンゼンスルホンアジド 5.1gのジエチルエーテル20m 1溶液を加え攪拌、<math>-65度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物をジエチルエーテルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(-キサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として1.80g得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチルー4-トリブチルス タニルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記1)で得た化合物1.80gのトルエン15m1溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン4.33gを加え120度にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を黄色油状物として3.90g得た。15 ¹HNMR(400MHz,CDCl3)δ:0.91(9H,t,J=7.6Hz),1.15-1.24(6H,m),1.30-1.42(6H,m)1.53-1.65(6H,m),2.36(3H,t,J=2.0Hz)7.20(1H,dd,J=3.2,8.8Hz),7.95-8.00(1H,m),8.37(1H,dd,J=0.8,2.8Hz)

20 ESI-MS Found:m/z 469.6 [M+H] + (参考例4)

$$Bu_3Sn \longrightarrow N F$$

10

1-(2-フルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-<math>1H-[1, 2, 3] トリアゾール

25 1) 1-アジドー2-フルオロベンゼンの製造

2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩1.0gの濃塩酸5mlおよびジエチルエーテル6ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム510mgを水2mlに溶解

したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物400mgを褐色油状物質として得た。

- 5 2) 1-(2-フルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造
 - 1)で得られた化合物400mgのトルエン5ml溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン2.9gを加え120度にて4.5時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 5 Hz), 1. 19-1. 29 (12H, m), 1. 35-1. 66 (6H, m)

15 2. 32 (3H, s), 7. 19-7. 24 (2H, m), 7. 42-7. 49 (2H, m)

90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として680mg得た。

APCI-MS Found:m/z 468.5 [M+H] + (参考例5)

$$\mathsf{Bu_3Sn} \overset{\mathsf{N}}{\underset{\mathsf{N}}{\overset{\mathsf{N}}{\longrightarrow}}}$$

10

- 20 <u>1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]ト</u> <u>リアゾール</u>
 - 1) アジドベンゼンの製造

フェニルヒドラジン5m1の濃塩酸50m1およびジエチルエーテル15m1 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム4.1gを水5m1に溶解したものを滴下した。 25 反応液を室温まで昇温後、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物3.2gを褐色油状物質として得た。

- 2) <u>1-フェニルー5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2, 3</u>] トリアゾールの製造
- 1)で得られた化合物120mgのトルエン1m1溶液にトリブチル (1ープロピニル)チン1.7gを加え120度にて12時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として246mg得た。

1 HNMR (300MHz, CDC13) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 5 Hz), 1. 15-1. 42 (12H, m), 1. 54-1. 66 (6H, m) 2. 32 (3H, s), 7. 42-7. 59 (5H, m)

ESI-MS Found:m/z 450.1 [M+H] + (参考例6)

$$\mathsf{Bu_3Sn} - \bigvee_{N : \dot{N}}^{N}$$

1 - (3 - "") ジル) - 5 - メチルー 4 - トリブチルスタニルー <math>1 H - [1, 2, 2]

15 <u>3] トリアゾール</u>

5

10

20

1) 3-アジドピリジンの製造

3-アミノピリジン2.0gの10%塩酸15ml溶液に氷冷下、アジ化ナトリウム1.5gを水5mlに溶解したものを滴下した。氷冷下20分攪拌後、亜硝酸ナトリウム1.8gを水5mlに溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.5gを褐色油状物質として得た。

- 2) <u>1-(3-ピリジル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,</u> 2, 3] トリアゾールの製造
- 25 1)で得られた化合物 8 0 0 m g のトルエン 1 0 m 1 溶液にトリブチル (1 ー プロピニル) チン 1. 2 g を加え 1 2 0 度にて 6 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として610mg得た

¹HNMR (400MHz, CDC13) δ:0. 91 (9H, t, J=7. 5 Hz), 1. 20-1. 41 (12H, m), 1. 56-1. 62 (6H, m)

5 2. 38 (3H, s), 7. 49-7. 53 (1H, m), 7. 86-7. 89 (1H, m), 8. 74-8. 74 (1H, m), 8. 74-8. 78 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 451.1 [M+H] + (参考例7)

10

1) <u>3ーアジドー2ークロロピリジンの製造</u>

- 20 0 m 1 溶液を加え攪拌、反応液を-60 Cまで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として 1.02g 得た。

上記1)で得た化合物685mgのトルエン4.0ml溶液にトリブチル(1

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

ープロピニル)チン1. 65gを加え120 \mathbb{C} にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物を黄色油状物として1.10g得た。

5 1HNMR(400MHz, CDC13)δ: O. 90(9H, t, J=8.0 Hz), 1. 16-1. 40(12H, m), 1. 50-1. 67(6H, m)
2. 23(3H, s)7. 45-7. 50(1 H, m), 7. 79-7. 83
(1H, m), 8. 70-8. 60(1H, m)

$$Bu_3Sn$$
 $N=N$
 N

10

15

25

1-(2-7)ルオロピリジン-6-7ル) -4-トリブチルスタニル-1 H- [1, 2, 3] -トリアゾール

1) 6-アジド-2-フルオロベンゼンの製造

6-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩500mgの濃塩酸10mlおよびジェチルエーテル6ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム325mgを水3mlに溶解した溶液を滴下した。反応液を室温まで昇温後、2.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物424mgを褐色油状物質として得た。

20 2) 1-(2-フルオロピリジン-6-イル) -5-メチル-4-トリブチル スタニルー1 H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

1)で得られた化合物 424 mg のトルエン 2 rm 1 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 1. 32 g を加え 120 C にて 4 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 910 mg 得た。

1HNMR (300MHz, CDC13) δ : O. 90 (9H, t, J=7. 3

Hz), 1. 16-1. 40 (12H, m), 1. 43-1. 70 (6H, m) 2. 67 (3H, s), 6. 92-6. 99 (1H, m), 7. 95-8. 02 (2H, m)

(参考例9)

5

15

20

$$Bu_3Sn - N$$

1-(2-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 1-アジド-2-メチルベンゼンの製造

2ーメチルフェニルヒドラジン塩酸塩3.5gの濃塩酸20m1およびジエチル10 エーテル35m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム1.7gを水10m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.2gを褐色油状物質として得た。

- 2) 1-(2-メチルフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H [1, 2, 3] トリアゾールの製造

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 90 (9H, t, J=7. 2 Hz), 1. 15-1. 65 (18H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 13 (3H, t, 1. 8Hz), 7. 20-7. 24 (1H, m), 7. 32-7.

25 4 3 (3 H, m)

ESI-MS Found:m/z 468.0 [M+H] + (参考例10)

にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.0g得た。

$$Bu_3Sn \longrightarrow N$$

1-(3-メチルフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

- 1) 1-アジド-3-メチルベンゼンの製造
- 5 3ーメチルフェニルヒドラジン塩酸塩2.5gの濃塩酸16mlおよびジエチルエーテル25ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.6gを水5mlに溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.2gを褐色油状物質として得た。
- 10 2) <u>1-(3-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H</u> -[1, 2, 3]トリアゾールの製造
 - 1) で得られた化合物 $780 \, \mathrm{mg}$ のトルエン $5 \, \mathrm{ml}$ 溶液にトリブチル($1 \mathcal{C}$ ロピニル)チン $1.6 \, \mathrm{ml}$ を加え $120 \, \mathcal{C}$ にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、
- 15 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として620mg得た。

¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 4 Hz), 1. 16-1. 64 (18H, m), 2. 32 (3H, t, 2. 0Hz), 2. 43 (3H, s), 7. 21-7. 29 (3H, m), 7. 37-7. 42 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 468.0 [M+H] + (参考例11)

$$Bu_3Sn - N$$

20

[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-3-フルオロベンゼンの製造

3ーフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩4.8gの濃塩酸30mlおよびジエチルエーテル50ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.5gを水30mlに溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.2gを褐色油状物質として得た。

2) 1-(3-フルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1)で得られた化合物2gのトルエン5m 1溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン3.8m1を加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)
 15 にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.7g得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 4 Hz), 1. 16-1. 65 (18H, m), 2. 35 (3H, t, 2. 0Hz), 7. 16-7. 34 (3H, m), 7. 47-7. 54 (1H, m) ESI-MS Found: m/z 467. 9 [M+H] +

20 (参考例12)

$$Bu_3Sn \longrightarrow N$$

1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メチ/1レー4-トリブチルスタニル−1 H− [1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-4-フルオロベンゼンの製造

25 4 ーフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 4. 8 g の濃塩酸 3 0 m l およびジエチルエーテル 5 0 m l 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2. 5 g を水 3 0 m l に溶

解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.9gを褐色油状物質として得た。

5 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1)で得られた化合物 1.9 gのトルエン 5 m 1 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 3.6 m 1 を加え 120 \mathbb{C} にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、

10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.3g得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 90 (9H, t, J=7. 4 Hz), 1. 15-1. 65 (18H, m), 2. 32 (3H, t, 2. 0Hz), 7. 21 (2H, dd, J=8. 2, 9. 0Hz), 7. 44 (2H, dd, J=4. 6, 9. 0Hz)

ESI-MS Found:m/z 467.9 [M+H] + (参考例13)

$$Bu_3Sn$$
 N
 N
 F

15

20

25

1-(2, 4-ジフルオロフェニル) −5-メチル−4-トリブチルスタニル−<math>1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-2, 4-ジフルオロベンゼンの製造

2,4ージフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩2gの濃塩酸13mlおよびジエチルエーテル25ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.2gを水5mlに溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.7gを褐色油状物質として得た。

- 2) 1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニ ルー1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造
- 1)で得られた化合物 1. 7gのトルエン 5 m 1 溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン3. 4 m 1を加え 120 \mathbb{C} にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 3. 1g得た。

¹HNMR(400MHz、CDCl₃)δ:0.90(9H, t, J=7.4

10 Hz),1.17-1.65(18H, m),2.23-2.25(3H, m),

7.01-7.09(2H, m),7.46-7.53(1H, m)

ESI-MS Found:m/z 490.0[M+H]+
(参考例14)

$$Bu_3Sn$$

5

20

15 $1 - (4 - \cancel{1} + \cancel$

1) 1-アジド-4-メチルベンゼンの製造

4ーメチルフェニルヒドラジン塩酸塩4.8gの濃塩酸30m 1 およびジエチルエーテル50m 1 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.5gを水30m 1 に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.1gを褐色油状物質として得た。

- 2) <u>1-(4-メチルフェニル) 5-メチル-4-トリブチ/レスタニル-1H</u> - [1, 2, 3] トリアゾールの製造
- 25 1) で得られた化合物 6 2 0 m g のトルエン 5 m 1 溶液にトリブチル (1 プロピニル) チン1. 3 m 1 を加え 1 2 0 ℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温

まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:1 0)にて精製して表題化合物を黄色油状物として690mg得た。

¹HNMR (400MHz、CDCl₃) δ:0.90 (9H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.65 (18H, m), 2.31 (3H, t, 1.8Hz), 2.43 (3H, s), 7.32 (4H, d, J=2.4Hz) ESI-MS Found:m/z 468.0 [M+H] + (参考例15)

$$Bu_3Sn - N CF_3$$

5

10

15

20

1) 1-アジド-2-トリフルオロメチルーベンゼンの製造

2ートリフルオロメチルーアニリン1.8gの濃塩酸7.5m1、水10m1、およびエタノール35m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム1.9gを水8m1に溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム2.0gを水8m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中性状態にした後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.5gを褐色油状物質として得た

- 2) 1-(2-トリフルオロメチル-フェニル) -5-メチル-4-トリブチル スタニル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造
- 1)で得られた化合物 0.7gのトルエン 5 m 1 溶液にトリブチル (1-プロピニル)チン1.5 m 1を加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:1

0) にて精製して表題化合物を黄色油状物として0.9 g 得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 2 Hz), 1. 16-1. 64 (18H, m), 2. 13 (3H, t, J=2. 0 Hz), 7. 37 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 66-7. 76 (2H,

5 m), 7.84-7.89 (1H, m)

ESI-MS Found:m/z 517.9 [M+H] + (参考例16)

15

1-(4-クロロー2-フルオロベンゼン-6-イル)-4-トリブチルスタニ

10 $\nu - 1H - [1, 2, 3] - \nu - \nu$

1) 6-アジド-4-クロロ-2-フルオロベンゼンの製造

- 20 1)で得られた化合物をのトルエン4m1溶液にトリブチル(1-プロピニル) チン1.65gを加え120℃にて4時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷 却した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物を黄色油状物とし て1.29g得た。
- 25 1HNMR (300MHz, CDC13) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 3 Hz), 1. 08-1. 42 (12H, m), 1. 43-1. 72 (6H, m)

2. 24 (3H, d, J=1.7Hz), 7. 29-7. 49 (3H, m) (参考例17)

$$Bu_3Sn \longrightarrow_{N,N}^{F}$$

5

10

15

1-(4-7)ルオロー2ーメチルーフェニル)−5ーメチルー4ートリブチルス タニルー1H−[1, 2, 3]トリアゾール

1) 1-アジド-4-フルオロ-2-メチルーベンゼンの製造

4ーフルオロー2ーメチルーアニリン2.5gの濃塩酸9.3m1、水14m1、およびエタノール50m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.9gを水11m1に溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム3.0gを水11m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中性状態にした後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.3gを褐色油状物質として得た。

- 1)で得られた化合物1.5gのトルエン10ml溶液にトリブチル (1-プロピニル)チン3.0mlを加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
- 20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:1 0)にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.1 g 得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0. 86 (9H, t, J=7. 2 Hz), 1. 13-1. 62 (18H, m), 1. 96 (3H, s), 2. 10 (3H, t, J=1. 8Hz), 6. 95-7. 07 (2H, m), 7. 18

25 (1H, dd, J = 5. 2, 8.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 482. 3 [M+H] +

(参考例18)

$$Bu_3Sn \xrightarrow{N} F$$

1-(2, 6-i)フルオロフェニル)-5-iメチル-4-iリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]iリアゾール

5

- 1) 1-アジド-2, 6-ジフルオロベンゼンの製造
- 2,6-ジフルオロアニリン2.5gの濃塩酸9.3m1、水14m1、およびエタノール50m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.9gを水11m1に溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム3.0gを水11m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中和した後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.1gを褐色油状物質として得た。
- 2) <u>1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニ</u> 15 ル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造
 - 1) で得られた化合物 1. 6 gのトルエン 10m1 溶液にトリブチル(1-プロピュル)チン 3. 0m1を加え <math>120 C にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
- 20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.8g得た。

ESI-MS Found:m/z 486.2 [M+H] + (参考例19)

$$Bu_3Sn - N F$$

5

10

15

1-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル) −5-メチルー4-トリブチルス タニルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジ<u>ド-2</u>-フルオロ-4-メチル-ベンゼンの製造

2ーフルオロー4ーメチルーアニリン2.5gの濃塩酸9.3m1、水14m1、およびエタノール50m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.9gを水11m1に溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム3.0gを水11m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中和した後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物2.6gを褐色油状物質として得た。

2) 1-(2-フルオロ-4-メチルーフェニル) -5-メチルー4ートリブチ ルスタニルー1 H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

ESI-MS Found: m/z 482. 3 [M+H] +

20 (参考例20)

$$Bu_3Sn - N$$

1-(2-x+y)-5-x+y-4-y+y+y-2+y-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 1-アジド-2-エチルベンゼンの製造

25 2 - エチルフェニルヒドラジン塩酸塩3.5gの濃塩酸20mlおよびジエチルエーテル35ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム1.7gを水20mlに溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエ

チルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.2 g を褐色油状物質として得た。

- 2) <u>1-(2-エチルフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H</u> - [1, 2, 3] トリアゾールの製造
- 1)で得られた化合物1.0gのトルエン5m1溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン1.9m1を加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:1
 10 0)にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.0g得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:0.90 (9H, t, J=7.2 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.6Hz), 1.17-1.65 (18H, m), 2.14 (3H, t, 2.0Hz), 2.31 (2H, q, J=7.7H z), 7.19 (1H, dd, J=1.0, 7.8Hz), 7.33 (1H, d 15 d, J=1.6, 7.6Hz), 7.39-7.49 (2H, m)

ESI-MS Found:m/z 478.3 [M+H] + (参考例21)

$$Bu_3Sn - N$$

1-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1

20 H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-2-イソプロピルベンゼンの製造

2ーイソプロピルアニリン2.6gの濃塩酸9.3m1、水14m1、およびエタノール50m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.9gを水11m1に溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム3.0gを水11m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中和した後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.7

gを褐色油状物質として得た。

5

- 2) 1-(2-7)プロピルフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル -1 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造
- 1)で得られた化合物1.0gのトルエン5m1溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン1.7m1を加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として1.1g得た。
- 10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0. 90 (9H, t, J=7. 4 Hz), 1. 13 (6H, d, J=7. 2Hz), 1. 17-1. 65 (18H, m), 2. 12 (3H, t, 1. 8Hz), 2. 37-2. 45 (1H, m), 7. 14-7. 19 (1H, m), 7. 29-7. 34 (1H, m), 7. 4 7-7. 51 (2H, m)
- 15 ESI-MS Found:m/z 492.3 [M+H] + (参考例22)

$$Bu_3Sn - N$$
 $N \cdot N$

20 1) <u>3 - アジドチオフェンの製造</u>

3-アミノチオフェン1.8gの濃塩酸9.3m1、水14m1、およびエタノール50m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム2.9gを水11m1に溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム3.0gを水11m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中性状態にした後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物1.3gを褐色油状物質として得た。

2) 1-(チオフェン-3-イル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1. 0 gのトルエン 5 m 1 溶液にトリブチル(1 ープロピニル)チン 1. 5 m 1 を加え 1 2 0 ∞ にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(∞ キサン:酢酸エチル= 9 0 : 1 0) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 1. 0 g 得た。

ESI-MS Found: m/z 456. 2 [M+H] +

10 (参考例23)

. 5

$$Bu_3Sn$$
 $N=N$
 O_2N

5-アジドー2-ニトロピリジン1.29gのトルエン6m1溶液にトリブチル (1-プロピニル)チン5.89gを加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を黄色油状物として962mg得た。

1 HNMR (400MHz, CDC13) δ:0.91 (9H, t, J=8.0 20 Hz), 1.12-1.28 (6H, m), 1.29-1.40 (6H, m) 1. 51-1.65 (6H, m), 2.26 (3H, s) 7.81-7.86 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.72-8.76 (1H, m) (参考例24)

$$Bu_3Sn$$
 $N=N$
 Br

25 1-(2-ブロモピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル

5

10

20

-1H-[1, 2, 3]-トリアゾール

1) 3-アジド-2-ブロモピリジンの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン0.53mlのテトラハイドロフラン10ml溶液を-78 $^{\circ}$ $^{\circ}$

2) 1-(2-) ロー・ 1-(2-) ロー・

上記 1)で得た化合物をトルエン 2. $0 \, \mathrm{m} \, 1 \, \mathrm{浴液}$ にトリブチル($1 \, - \mathcal{C}$ ロピニル)チン $9 \, 8 \, 7 \, \mathrm{m} \, \mathrm{g} \, \mathrm{を}$ 加え $1 \, 2 \, 0 \, \mathrm{C}$ にて $3 \, \mathrm{時間 }$ 攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を黄色油状物として $1 \, 9 \, 0 \, \mathrm{m} \, \mathrm{g}$ 得た。

1 HNMR (400MHz, CDC13) δ:0.90 (9H, t, J=8.0 Hz), 1.12-1.40 (12H, m), 1.48-1.68 (6H, m)
2.22 (3H, s) 7.46-7.51 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m)

$$Bu_3Sn$$
 N
 CI

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

1) 1-アジド-2-クロロベンゼンの製造

5

2ークロロフェニルヒドラジン塩酸塩17.9gの濃塩酸100m1およびジエチルエーテル150m1溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム8.28gを水50m1に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物16gを褐色油状物質として得た。

- 10 1)で得られた化合物16gのトルエン20m1溶液にトリブチル(1ープロピニル)チン12gを加え120℃にて6時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製して表題化合物を黄色油状物として10g得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:0.86 (9H, m), 1.1 1-1.22 (6H, m), 1.31-1.40 (6H, m), 1.51-1. 66 (6H, m), 2.18 (3H, s), 7.41-7.51 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0Hz)

20 ESI-MS Found:m/z 484.1 [M+H] +本発明に係る化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例1:mGluR1阻害作用)

本発明に係る化合物を用いて、mGluR1阻害作用を測定した。 (細胞培養)

25 LIPOFECTAMINE (GibcoBRL社製)を使用して、ヒトメタボトロピックグルタミン酸受容体1a (mGluR1a)のcDNAをCHO細胞にトランスフェクトし、mGluR1a安定発現株を得た。mGluR1aを発現させたCHO細胞は、10%透析胎児牛血清、1%プロリン、100units/ml penicillin、0.1mg/ml streptomyc

in sulfate、2mMグルタミンを含むDMEM培地で培養した。 (細胞内カルシウム濃度測定)

測定前日に96ウェルブラックプレート(パッカード社製、ViewPlate) 1ウェルにつき50000細胞でプレーティングされたmGluR1a発現CHO細胞に、 4μ M Fluo-3をCO2インキュベーター内で1時間インキュベートした。次に20mM HEPES, 2.5mM Probenecidを含んだHBSS溶液で4回細胞を洗浄後、Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR、モリキュラーデバイス社製)を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。なお、被検化合物及びグルタミン酸は20mM HEPES, 2.5mM Probenecidを含んだHBSS溶液を用いて調整された。また、被検化合物はアゴニスト刺激5分前に添加され、アゴニストとして10 μ Mのグルタミン酸を用いた。

その結果、mGluR1に対して、以下の表1に記載の本発明に係る化合物は、 $10 \mu \text{M}$ までアゴニスト性は認められなかった。 $10 \mu \text{M}$ のグルタミン酸で上昇したカルシウム上昇を用量依存的に抑制した。そのIC50値を表1に示す。

(表1)

5

10

15

20

	IC50 (nM)
実施例34	2. 3
実施例36	6. 5
実施例49	3. 2
実施例85	4. 4
実施例87	4. 3
実施例119	4. 3
実施例151	2. 5
実施例181	18
実施例204	3. 4
実施例227	2. 4

ハロペリドール、リスペリドンをはじめとする既存の抗精神病薬が作用を示す動物モデルとしてメタンフェタミン投与による自発運動量増加モデル及びプレパルスインヒビション低下モデルが知られている。両試験系においてmG1uR1

拮抗作用を有する薬剤の作用について検討した。

(<u>薬理試験例2:メタンフェタミンによって増加するマウスの自発運動量に対する化合物の抑制作用</u>)

雄性 I C.R (CD-1) マウス (20-40g) を使用し、動物の移動を赤外 線センサーで感知する行動量測定装置 (ニューロサイエンス社製) を用いて行動量を測定した。化合物もしくは適切な溶媒をマウスに投与し、30分後に生理食塩水もしくは2mg/kgのメタンフェタミンを投与した直後から60分間の行動量を測定した。測定期間中のメタンフェタミン投与群の運動量と溶媒投与群の運動量の差を100%として、試験化合物群の運動量の阻害%で表すことにより 評価した。メタンフェタミンの皮下投与により投与後60分間の行動量は有意に増加した。本発明に係るmG1uR1拮抗作用を有する化合物 (3mg/kg)をメタンフェタミンの30分前に経口投与することにより、メタンフェタミンによる行動量増加は明らかに抑制された。その結果を表2に示す。

これらの結果より、本発明にかかる化合物又はその薬学的に許容される塩は、 15 メタンフェタミン誘発の自発運動亢進作用に対して明らかな拮抗作用を示すこと が判った。

(表2)

20

実施例化合物	運動量(阻害%)
実施例34	> 5 0 %
実施例36	> 5 0 %
実施例49	> 5 0 %
実施例85	> 5 0 %
実施例87	> 5 0 %
実施例119	> 5 0 %
実施例151	> 5 0 %
実施例181	> 5 0 %
実施例204	> 5 0 %
実施例227	> 5 0 %

(<u>薬理試験例3:メタンフェタミンによって減少するプレパルスインヒビション</u>に対する化合物の抑制作用)

抗精神病薬の作用を特異的に検出されることが可能とされているプレパルスイ

ンヒビションの試験系においても検討を行った。ラットの体動を感知する驚愕反応測定装置(サンディエゴインスツルメント社製)を用いて、60dBの背景音の存在下で120dBの音刺激(パルス刺激)に対する驚愕反応とパルス刺激に先行する6.3、66および72dBの音刺激(プレパルス)とを組み合わせて刺激を与えた際の驚愕反応を測定した。本発明に係る化合物もしくは適切な溶媒をラットに投与し、30分後に生理食塩水もしくは3mg/kgのメタンフェタミンを投与して驚愕反応の測定を行った。パルス刺激時及びプレパルス存在時の驚愕反応をそれぞれ順にA及びBとし、以下の計算式からプレパルスインヒビション(以下PPIという)の値を算出した。

10 PPIの算出方法: PPI(%)=100x(A-B)/A

パルス刺激に対する驚愕反応に対して、72dBの先行プレパルス存在時には驚愕反応が約50%程度に減弱した(プレパルスインヒビション)。メタンフェタミンを前処置すると驚愕反応は約20%しか減弱せず、プレパルスインヒビションの減少が認められた。そして、本モデルにおいてmGluR1拮抗作用を有する化合物(1~10mg/kg)をメタンフェタミンの30分前に経口投与することによりメタンフェタミンによるプレパルスインヒビションの低下は回復する傾向にあった。メタンフェタミンによって減少するPPIに対して、化合物が有意な抑制作用を示した結果を以下の表3に示す。

これらの結果より、本発明に係る化合物は、メタンフェタミン誘発のPPI障 20 害を回復させることが判った。

(表3)

実施例化合物	PPI 障害に対する抑制効果
実施例34	効果あり
実施例36	効果あり
実施例 4 9	効果あり
実施例85	効果あり
実施例87	効果あり
実施例119	効果あり
実施例151	効果あり
実施例181	効果あり
実施例204	効果あり
実施例227	効果あり

上記薬理試験例2又は3の結果より、本発明に係るmG1uR1阻害を有する 化合物が、ハロペリドール、リスペリドンを始めとする統合失調症治療薬が作用 を示す動物モデルにおいて、統合失調症治療薬と類似した作用を有することが確 認された。

5 従って、mG1 u R 1 拮抗作用を有する本発明に係る化合物は、統合失調症の 治療及び/又は予防に有用な薬剤であることが証明された。

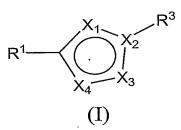
産業上の利用可能性

本発明により、mGluR1阻害作用を有する新規物質が提供される。

本発明が提供する、式(I)で表されるジアリール置換複素5員環誘導体又は その薬学的に許容される塩は、強力なmGluR1阻害作用を有しており痙攣、 急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合 失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存、パーキンソン病又は胃腸障害の予防 又は治療に有用である。

請求の範囲

1. 式(I):



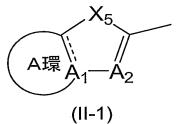
[式中、 X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、

5 X₂は、窒素原子又は炭素原子を示し、

X。は、窒素原子又は炭素原子を示し、

X』は窒素原子又は炭素原子を示し、

R¹は下記式(II-1):



10 (式中、 $-X_5$ -は、-S-又は $-A_4$ = A_3 -を示し、 A_1 は炭素原子又は窒素原子を示し、 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 のうちの任意の1又は2が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの2又は1が CR^4 を示し、

15 は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示す)を示し、

R⁴は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基

20 を示し、

A環は、置換基群 α からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、以下の(1)又は(2)

(1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した

若しくは不飽和の5又は6員環(該環は、1又は2のオキソ基で置換されていてもよい)を示すか、或いは

(2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S及びOからなる群より 選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい、飽和した、部分 的に飽和した若しくは不飽和の5又は6員環(該環は、1又は2のオキソ基 で置換されていてもよい)を示し、

R²は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基及びトリアルキルシリル基からなる群より選択される基を示し、

10 R³は、ハロゲン原子、低級アルキル基(該低級アルキル基はハロゲン原子で地 置換されていてもよい)、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基、ヒドロ キシ基及びアミノ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよ い、以下の(A)又は(B)の基

(A) フェニル基

- (B) N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員の不飽和の若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。]で表わされる化合物(ただし、4-[5-(2-ナフタレニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]ーピリジン、3-(1, 3-ベンゾジオキソールー5-イル)ー5-(2-エチルフェニル)ー1H-1, 2, 4-トリアゾール、
 20 6-[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾールー4ーイル]ーキノリン、3-(5-フェニルー4H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル)ナフタレン-2-オール、3-[5-ピリジン-4-イルー1H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル)ナフタレンー2ーオール、5-(キノリンー2-イル)-2-(3-シアノーフェニル)ーテトラゾール、3-[5-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチルー2H-[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル]ーキノリン、3-ナフタレン-2-イルー5-フェニルー4
- 25 5-ジクロロピリジンー4ーイル) -2-メチルー2H- [1, 2, 4] トリア ゾールー3ーイル] ーキノリン、3ーナフタレンー2ーイルー5ーフェニルー4 H- [1, 2, 4] トリアゾール、3ーベンゾ [1, 3] ジオキソールー5ーイ ルー1ーメチルー5ーoートリルー1H- [1, 2, 4] トリアゾール、5ー (5-フェニルー4H- [1, 2, 4] トリアゾールー3ーイル) イソベンゾフ

ランー1,3-ジオンである化合物は除く。)又はその薬学的に許容される塩。 置換基群 α:低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原 子、アリール基、ジ低級アルキルアミノ基(該ジ低級アルキル基どうしが互いに 結合して、これらが窒素原子と一緒になって、5乃至7員の脂肪族へテロ環を形 成してもよく、また、該脂肪族へテロ環を構成する炭素原子の1つが酸素原子で 5 置き換わっていてもよい)、低級アルコキシ基、オキソ基、低級アルキルオキシ カルボニル基、アルカノイルオキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基で置 換されていてもよく、また、該低級アルキル基が分岐の低級アルキル基である場 合には、分岐したアルキル基どうしが互いに結合して、炭素数3万至6のシクロ 10 アルキル基又はシクロアルキレン基を形成していてもよく、該低級アルキル基が 分岐の低級アルキル基である場合には、分岐したアルキ基どうしが互いに結合し て、炭素数3万至6のシクロアルキル基(該シクロアルキル基は、低級アルキル 基、ヒドロキシ基、アラルキル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい) また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、 15 該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよ い。)、シクロアルキル基(該シクロアルキル基を構成する任意の炭素原子の1 つが、酸素原子で置き換わっていてもよい)、低級アルキルオキシ基、ハロゲン 原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホ ニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低 20 級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、 アミノ 基及びヒドロキシ基

2. 式(I) が、式(I-1):

$$R^{1}$$
 R^{1}
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N

、式(I-2):

$$R^1$$
 N N R^3 $(I-2)$

、式(I-3):

$$R^1$$
 N
 N
 R^3
 R^2

(I-3)

又は式 (I-4):

5

[式中、各記号は前記に同じ] である請求項1に記載の化合物又はその薬学的 に許容される塩。

3. R¹が、式 (II-A):

[式中、各記号は前記に同じ] である請求項 1 又は2のいずれか一項に記載の 10 化合物又はその薬学的に許容される塩。

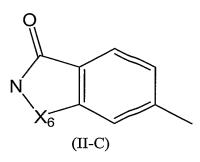
4. 式 (II-A) 中の式 (II-B)

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379 306

(II-B) がフェニル基である請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

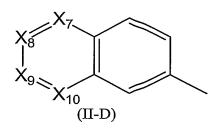
5. A環が、A環の構成原子として窒素原子を少なくとも1つ有する請求項3 又は4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. 式 (II-A) が、式 (II-C)



又は式(II-D)

5



[式中、 X_6 は CH_2 、 $CH=CH又は<math>CH_2-CH_2$ を示し、 X_7 乃至 X_{10} は、 X_7 乃至 X_{10} のうち、一つが窒素原子であり、残りが炭素原子を示す〕で表される基(該基は、A環が有していてもよい前記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3有していてもよい)である請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. 式 (II-A) が式 (II-C) であある請求項 6 に記載の化合物又はそ 15 の薬学的に許容される塩。

8. 式 (II-A) が式 (II-D) である請求項 6 に記載の化合物又はその 薬学的に許容される塩。

9. 式(I) が、式(I-1) 又は式(I-4) である請求項1、2, 3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物(ただし、 R^1 が置換された又は無置換のナフ

WO 2005/085214 PCT/JP2005/004379

チル基である場合を除く)又はその薬学的に許容される塩。

- 10. 式(I)で表される化合物が、前記式(I)で表される化合物が、5-メ チルー1-フェニルー4-(キノリンー6-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、.
- 5 5-メチルー4-(1-オキソーインダンー5-イル)-1-フェニルー<math>1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニルー 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,
- 10 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン3-イル) -5-メチル-4-(+7) (キノリン-6-イル) -1 H [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 5-メチルー4-(ナフタレンー2-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 15 $4-(3-\nu)$ クロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -5-メチル-1-フェニル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン3-イル) -5-メチル-4-(2-メチル-キノリン-6-イル) -1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 1-(2-7)ルオロピリジン3-7ル)-5-メチル-4-キノキサリン-6-7ル)-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 4-(1, 3-ジオキソー2, 3-ジヒドロー<math>1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-「1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(1, 3-ジオキソー2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドー
- 25 ルー5ーイル) ー5ーメチルー1ーフェニルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール、

 - 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-イミ

ダゾ $\begin{bmatrix} 1, 2-a \end{bmatrix}$ ピリジン-6-4ル) -1 $H-\begin{bmatrix} 1, 2, 3 \end{bmatrix}$ トリアゾール、5-メチル-4-(4-オキソー4 H-クロメン-6-4ル)-1-フェニルー1 $H-\begin{bmatrix} 1, 2, 3 \end{bmatrix}$ トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン3-7ル) -5-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-7ル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、

4-(3, 4-i)ヒドロー2H-1-xキサー9-yザーアントラセンー6-xル) -1-(2-y)ルオロピリジン3-xル) -5-xチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

10 1-(2-7)ルオロピリジン3-7ル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-7ル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン3-イル) -4-7インキノリン-7-イル-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

15 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-7ソキノリン-3-7ル-5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2,2-5)メチル-1-7キソーインダン-5-7ル) -5-3チル-1H-[1,2,3]トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-(2-メチルーキ

20 $JJV-6-4\nu)-1H-[1, 2, 3]$ JJVV-1

1-(6-0000-[1, 5] ナフチリジン-2-11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - 11 - (2-7) - (2-

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-7チル-4-(5, 6, 7, 8-7)ラヒドロ-[1, 5] ナフチリジン-2-7ル) -1 H-[1, 2, 1]

25 3] トリアゾール、

5

4-(5-アセチルー 5, 6, 7, 8-テトラヒドロー [1, 5] ナフチリジン-2-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-クロロキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン<math>-3-イ

- (μ) -1-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-
- 1- オキソインダンー 5- イル) -1 H [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-((2R*)-メ
- 5 fルー1-オキソインダンー5-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2S*)-メ
 - チルー1ーオキソインダンー5ーイル) -1 Hー [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2, 2-ジメチル-1-オキ
 - ソーインダン-5ーイル) -5ーメチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-3)トリアゾール、
 - 4-(2-tert-ブチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -
- 15 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-7チル-4-(1-7) ンダン-2-7ピロ -1^{-1} -シクロブタン-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 4-(2-ジメチルアミノーキノリンー6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(1-オキソーインダン-2-スピロ-1 $^{'}-シ$ クロプロピル-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 4-(2-2)
 - 4-(2-7) (

ン-4-4ルーキノリン-6-4ル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

- 5 4-(3-メチル-4-オキン-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フル オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 10 4-(2-7)プロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンー6-7ル)-1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(5-7) 8 - テトラヒドローナフタレン-2-7ル) -5-7 チルー1 H - [1, 2, 2]

15 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソーイソインドリン-5-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、4-(2-エチル-3-メチル-7ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 2]

20 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-3+7)2-メチルカルボニルオキシーインダン-5-7ル) -5-7 チル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジンー 5-7ル) -4-(2-7)プロピルーイミダゾ 25 [1, 2-a] ピリジンー6-7ル) -5-メチルー1Hー[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(1-7)キソー4-1ドロキシーインダン-5-7ル) -5-7 チルー1 Hー[1, 2, 3] トリアゾール、4-(2-5) ロプロピルーイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -7

- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- $4-(2-\nu)$ クロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 4-(2-7) (
- 10 2, 3] トリアゾール、

- 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-1)ドロキシ-2-1 チルー1-7 オキソーインダン-5-7ル) -5-1 チルー1 Hー [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチルー
- 15 1-オキソーインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリア ゾール、
 - 4-((2S*) メトキシー(2R*) メチルー1-オキソインダンー5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 4-((2R*) -メトキシー(2S*) -メチル-1-オキソインダン-5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2,3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(2-1) ロリジン-1-7ルーキノリン-6-7ル) -5-7 チルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4-メチル-クロメン-7-7ル) -1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル) -4-(1-7)キソー2-7メチルーインダン-5-7ル) -5-7チルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾール、

- 5 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(3-メチル-4-オキソー4 H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、 4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、
- 10 4-(ベンズチアゾールー6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー<math>1 H-[1,2,3] トリアゾール、 4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソー4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー<math>1 H-[1,2,3] トリアゾール、
- 15 5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -1-(ピリジン-3-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-(2-メタンスルホニル-キノリン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、 4-[(2-イソプロピル-メチル-アミノ) -キノリン-6-イル] -1-
- 20 (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(3-x) 2-x 3-x 3-x
- 25 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(5-3)キソー6-3 チルー5, 6, 7, 8-テトラヒドローナフタレン-2-7ル) -5-メチルー1 H -1 [1, 2, 3] トリアゾール、
 - 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

4-(2-7) ロピルー1- オキソーイソインドリンー5- イル) -1- (2- フルオロピリジンー4- イル) -5- メチルー1 Hー [1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-tert-) チャーカーオキソーイソインドリンー5- イル) -1- 5 (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、

10 4H-クロメンー 7-イル) <math>-5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾール、 1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-4- (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-7-イル)-5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-(3-7)

15 4-ジヒドローキナゾリンー6-イル)-5-メチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -4-[2-(2-1) ドロキシ-1-メチル-エチル) -1-オキソーイソインドリン-5-7ル] -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

20 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-メチル-(2, 3-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-7ル)-5-メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾール、

4-(2-7)プロピルー1-オキソーイソインドリンー5-7ル) -1-(2-フルオロピリジンー3-7ル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

- キソークロマンー7ーイル) -5ーメチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール、 1ー(2ーフルオロピリジンー3ーイル) -4ー(1ーオキソーイソインドリンー5ーイル) -5ーメチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール、
- 4- (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-
- 5 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- {1, 2, 3} トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-5-7ル) -4-(2-7)プロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-7ル) -5-メチル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4, -ジヒドロキナゾリ $\nu-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1$ H-[1, 2, 3]トリアゾール、
 - 1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-7)ロピル-1-オキソーイソインドリン-5-7ル) -1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 4- (2-ベンジル-1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、4- (2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 $4-(2-\nu)$ クロプロピルメチルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) ー 1-(2-フルオロピリジンー3-イル) ー5-メチルー1Hー[1, 2, 3]トリアゾール、
- 25 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソー4H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール、
 - 4-(3, 3-i)メチルー4-i+ソークロマンー7-iル) -1-(2-i) オロピリジン-3-iル) -5-iメチルー1 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

PCT/JP2005/004379

210

4-(2-シクロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5ーイル) -1-フェニルー5-メチルー1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3チル-4-(1a-3)チル-2-7キソ-1, 1a, 2, 7a-7トラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロ

5 パ[b] ナフタレン-5-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-メチル-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

4-(2-xチルーイミダゾ $\begin{bmatrix} 1, 2-a \end{bmatrix}$ ピリジン-6-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1 H- $\begin{bmatrix} 1, 2, 3 \end{bmatrix}$ トリアゾー

10 ル、

15

4-(2-x+v-1-x+y-3, 4-y+v+y+y-6-4v)-1-(2-y+y-y+y-3-4v)-5-x+v-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

 $5-(2-\nu)$ クロプロピルー1-オキソーイソインドリンー5-イル) -1-(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-カルボニトリルー1 H-11, 2, 3] トリアゾール、

 $4-(2- {7} - {7}$

20 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、4- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチループロピル)-1-オキソーイソイン

25 ドリン-5-イル) -1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メチル-4-(2-(2-))ドロキシー 2-メチループロピル)-キノリン-6-イル)-1 H-[1, 2, 3]トリア ゾールである化合物請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

11. 式(I)で表される化合物が、1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(1-オキソインダン-2-スピロ-1 $^{\prime}-$ シクロプロピル-5-イル) -1 H-[1, 2, 3]トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5

10

15

12. 式(I)で表される化合物が、4-(2-7)プロピル-1-3キソーイソインドリン-5-7ル) -1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-3メチル-1 H-[1, 2, 3]トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

13. 式(I)で表される化合物が、4-(2-7)プロピルー1-3キソーイソインドリンー5-7ル)-1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル)-5-7メチルー1 Hー[1, 2, 3]トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

14. 式(I) で表される化合物が、1-(2-7)ルオロピリジン-3-7ル) -5-メチル-4-(2-7)ロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1 H-[1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20 15. 式(I)で表される化合物が、4-(2-シクロプロピル-1-オキソーイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

16.式(I)で表される化合物が、4-(2-7)プロピルー1-3キソー 25 イソインドリンー5-7ル) -1-(2,4-3)フルオロフェニル) -5-3チルー1 Hー[1,2,3]トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

17.式(I)で表される化合物が、4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソーイソインドリン<math>-5-イル) -1-(4-フルオロフェニ

- (N) -5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化 合物又はその薬学的に許容される塩。
- 18. 式(I) で表される化合物が、4-(2-(2-)) によって 2- に ループロピル) -1-オキソーイソインドリン-5-イル) -1-(4-フルオ ロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである請求項1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 - 19. 式(I)で表される化合物が、4-(2-(2-))にはロキシー2-メチ ループロピル)-1-オキソーイソキノリン-6-イル)-1-(4-フルオロ フェニル) -5 - メチル-1 H - [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記 載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

- 20. 式(I)で表される化合物が、1-(4-7)ルオロフェニル)-5-メ チルー4ー(2-(2-ヒドロキシー2-メチループロピル)ーキノリンー6-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はそ の薬学的に許容される塩。
- 15 21. 請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容 される塩を有効成分とするmGluR1阻害剤。
 - 22. 請求項 1 乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許 容される塩を有効成分とする、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞 又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存、 パーキンソン病又は胃腸障害の治療および/又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SE	ARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14,					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005					
	ase consulted during the international search (name of d (STN), REGISTRY (STN)	lata base and, where practicable, search te	rms used)		
C. DOCUMEN	ITS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where ap	propriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 2003/051315 A2 (MERCK & Co 26 June, 2003 (26.06.03), & EP 1458708 A2	O., INC.),	1-22		
A	JP 2004-504308 A (F. HOFFMAN) 12 February, 2004 (12.02.04), & WO 2002/006254 A1 & US & EP 1303499 A1		1-22		
A	JP 2003-146990 A (Yamanouchi Co., Ltd.), 21 May, 2003 (21.05.03), (Family: none)	Pharmaceutical	1-22		
Further do	ocuments are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
24 May	l completion of the international search , 2005 (24.05.05)	Date of mailing of the international sear 07 June, 2005 (07.0			
	ng address of the ISA/ se Patent Office	Authorized officer			
Facsimile No.		Telephone No.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004379

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Claims 1-9, 21, and 22 involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, with respect to claims 1-9, 21, and 22, a search was made only for the 1H-[1,2,3] triazole derivative supported by the description.

A complete search was made with respect to claims 10-20.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報

1922-1996年

日本国公開実用新案公報

1971-2005年

日本国実用新案登録公報

1996-2005年

日本国登録実用新案公報

1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN) , REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/051315 A2 (MERCK & CO., INC) 2003.06.26 & EP 1458708 A2	1-22
A	JP 2004-504308 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2004.02.12 & WO 2002/006254 A1 & US 2002/0022648 A1 & EP 1303499 A1	1-22
A	JP 2003-146990 A (山之内製薬株式会社) 2003.05.21 (ファミリーなし)	1-22

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用す る文献(理由を付す)
- 「〇」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.05.2005

国際調査報告の発送日 07.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP) 郵便乗号100-8915

郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 特許庁審査官(権限のある職員)

4C | 3542

川口 裕美子

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

請求の範囲1-9、21、22は、非常に多数の化合物を包含している。

しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、請求の範囲1-9、21、22については、明細書に裏付けられた1H-[1, 2, 3]トリアゾール誘導体についてのみ調査を行った。

また、請求の範囲10-20については、完全な調査を行った。